



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Efectividad de la terapia antibiótica empírica en pacientes con neumonía intrahospitalaria (NIH) y neumonía asociada a ventilador mecánico (NAV) en la Unidad de Cuidados Intensivos Generales del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz durante el periodo julio- octubre 2017

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Jeltsin Pablo CHÁVARRY ARATÍA

ASESOR

María Rosario CARREÑO QUISPE

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Chávarry J. Efectividad de la terapia antibiótica empírica en pacientes con neumonía intrahospitalaria (NIH) y neumonía asociada a ventilador mecánico (NAV) en la Unidad de Cuidados Intensivos Generales del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz durante el periodo julio-octubre 2017 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2019.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

"EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA ANTIBIÓTICA EMPÍRICA EN PACIENTES CON NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA (NIH) Y NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILADOR MECÁNICO (NAV) EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS GENERALES DEL HOSPITAL NACIONAL PNP LUIS N SAENZ DURANTE EL PERIODO JULIO-OCTUBRE 2017"

Que presenta el Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

JELTSIN PABLO CHÁVARRY ARATÍA

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

20 (veinte) - Con Mención

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 22 de enero de 2019.


Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
Presidente


Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa
Miembro


Med. José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez
Miembro


Dr. Víctor Crispín Pérez
Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico – Lima 1 – Perú
Teléfonos: (511) 328-4737 / (511) 679-7000 anexo 4826 Ap. Postal 4559 – Lima 1
E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>



DEDICATORIA

A mis padres, Rosa y Pablo, por estar siempre apoyándome y hacerme la persona que soy. A ellos, mi agradecimiento infinito.

A mis hermanos Jahir, Narda, Diana, Carlos y Marcos, por ayudarme a construir mi vida en lo personal y en lo profesional. Todos los años que convivimos moldearon la persona en la que me he convertido actualmente

A toda mi familia, por estar siempre cuando necesitaba de ellos en momentos difíciles durante la realización del presente trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, los cuales me apoyaron en todo el trayecto de mi formación, tanto personal como profesional.

A mi asesora QF María Rosario Carreño Quispe, por ser mi guía a través de la realización de este trabajo.

Al servicio de Farmacia Clínica del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, por mostrarme mi vocación y el camino que quiero seguir en mi carrera profesional.

A los médicos, enfermeras y personal técnico del servicio de UCIG por su apoyo durante la realización de la tesis.

Al jurado examinador y calificador, por tomarse el tiempo de revisar este trabajo y por sus valiosos consejos para mejorarlo.

RESUMEN

El establecimiento de la terapia antibiótica para los pacientes que se encuentran en UCI resulta trascendental en el manejo de la neumonía intrahospitalaria y asociada a ventilador en pacientes críticos, al punto que la terapia antibiótica empírica inicial adecuada se relaciona con mejor evolución, disminución de morbilidad-mortalidad, prevención de aparición de resistencia y disminución de estancia hospitalaria; y se necesitan estudios relacionados a este tema para contribuir a la mejora de estos aspectos en las UCI. **Objetivo:** Determinar la efectividad de la terapia antibiótica empírica para pacientes con NIH y NAV en la UCI. **Método:** Es un estudio observacional, descriptivo, prospectivo en el cual se procedió a identificar pacientes que ingresaron a UCI cumpliendo los criterios de inclusión, para obtener un puntaje de acuerdo a sus parámetros clínicos al ingreso (CPIS score). Posteriormente, se volvió a calcular el CPIS score al 4to día de terapia antibiótica, para luego restarle el puntaje obtenido al inicio y así obtener la variación final ($CPIS_F - CPIS_0$). **Resultados:** 14 de los 22 pacientes incluidos en el estudio presentaron un tratamiento efectivo según la variación del CPIS score (wilcoxon: valor de $p = 0.007$). Hubieron 6 pacientes *de novo* con 3 de ellos siendo efectivos ($p = 0.102$); y 16 pacientes de rotación, siendo 11 de ellos efectivos ($p = 0.026$). **Conclusiones:** La terapia antibiótica empírica fue efectiva en 14 de los 22 pacientes, equivalente a un porcentaje de efectividad de 63.64%.

SUMMARY

The establishment of antibiotic therapy on ICU patients turns out transcendental in the management of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in critically ill patients, to the point that an adequate initial empirical antibiotic therapy is related to a better evolution, decreasing of morbidity and mortality, prevention of appearance of bacterial resistance and decreasing of hospital stay. **Objective:** To determine the effectiveness of empiric antibiotic therapy for HAP and VAP patients within the ICU. **Methods:** This was an prospective descriptive observational study that identified patients admitted in the ICU according to the inclusion/exclusion criteria, to get a score based on their clinical settings at the moment of ICU admission. Lately, CPIS score was calculated again at day 4 of antibiotic treatment, to finally subtract the CPIS score calculation made at the beginning from it and obtaining the final variation (CPISF - CPIS0). **Results:** there were 14 out of 22 patients included in the study that were given an effective treatment according to the CPIS score variation (wilcoxon test p value = 0.007). Also, there were 6 patients with *novo* empirical treatment of which 3 were effective ($p=0.102$); and 16 rotation patients of which 11 were effective ($p=0.026$). **Conclusion:** the empirical antibiotic therapy given to patients with HAP and VAP was effective in 14 out of 22 patients, equivalent to 63.64% effectiveness rate.

ÍNDICE

RESUMEN

SUMMARY

LISTA DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Objetivo general	2
1.2. Objetivos específicos	2
2. GENERALIDADES	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Marco teórico.....	6
2.2.1. Neumonía intrahospitalaria	6
2.2.2. Epidemiología	6
2.2.3. Fisiopatología	8
2.2.4. Microorganismos	11
2.2.4.1. Microorganismos grampositivos	13
2.2.4.2. Microorganismos gramnegativos.....	15
2.2.4.3. Mecanismos de resistencia antibiótica	16
2.2.5. Terapia antibiótica empírica	23
3. METODOLOGÍA.....	28
4. RESULTADOS	34
5. DISCUSIÓN.....	50
6. CONCLUSIONES	61
7. RECOMENDACIONES.....	62
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
ANEXOS	71

LISTA DE ABREVIATURAS

- PP/TZ: Piperacilina-tazobactam
- MRP: meropenem
- IMP: imipenem
- VCM: vancomicina
- LNZ: linezolid
- AMK: amikacina
- LVX: levofloxacino
- AMP: ampicilina
- AMP/SL: ampicilina/sulbactam
- AZT: aztreonam
- NFT: nitrofurantoina
- CFP: cefepime
- CFZ: ceftazidima
- CFX: ceftriaxona
- ETP: ertapenem
- GTM: gentamicina
- NIH: neumonía intrahospitalaria
- NAV: neumonía asociada a ventilador mecánico
- MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina
- MSSA: *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina
- EO: Early-onset
- LO: Late-onset
- VM: Ventilación mecánica
- MDR: multidrogorresistente

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Perfiles de resistencia de microorganismos encontrados en la UCIG del Hospital Nacional PNP en el periodo Julio-Octubre 2017	5
Tabla 2. Terapia antibiótica empírica inicial recomendada para neumonía intrahospitalaria (no NAV)	25
Tabla 3. Antibióticos utilizados para el tratamiento empírico de NAV en caso de que cobertura MRSA y doble cobertura antipseudomónica son requeridas	26
Tabla 4. Factores de riesgo para patógenos MDR y MRSA	27
Tabla 5. Distribución por género y edades de los pacientes de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017	34
Tabla 6. Diagnósticos de los pacientes al inicio del seguimiento de la terapia antibiótica empírica de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017	35
Tabla 7. Principales comorbilidades presentes en los pacientes de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017, cantidad y frecuencia.....	36
Tabla 8. Microorganismos gramnegativos aislados de los pacientes de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017	37
Tabla 9. Microorganismo grampositivos aislado de un paciente de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017	38
Tabla 10. Frecuencia de factores de riesgo para MDR, MRSA y MORT de los pacientes según tipo de neumonía y de esquema de los pacientes de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017	39
Tabla 11. Clases de antibióticos según frecuencia de uso en los pacientes de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017	40
Tabla 12. Tipos de esquemas antibióticos, frecuencia y efectividad en los pacientes de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017	41
Tabla 13. Efectividad de esquemas de monoterapia	41
Tabla 14. Características de los pacientes que recibieron monoterapia	42
Tabla 15. Efectividad de esquemas de terapia doble.....	42
Tabla 16. Características de los pacientes que recibieron terapia doble	43
Tabla 17. Efectividad de esquemas de terapia triple.....	44
Tabla 18. Características de los pacientes que recibieron terapia triple	44
Tabla 19. Variaciones del puntaje CPIS obtenidos por paciente en la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017	45
Tabla 20. Efectividad del tratamiento empírico total.....	46
Tabla 21. Efectividad del tratamiento según esquema establecido por UCI	47
Tabla 22. Características de los pacientes con terapia <i>de novo</i>	48
Tabla 23. Características de los pacientes con terapia de rotación	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de neumonía asociada a ventilador mecánico	7
Figura 2. Fuentes y mecanismos de adquisición de microorganismos causantes de NIH y NAV	10
Figura 3. Mecanismos de resistencia a antibióticos	22
Figura 4. Flujograma de procesos de la parte experimental	33
Figura 5. Efectividad total de tratamiento	47

1. INTRODUCCIÓN

La neumonía se define como la infección del parénquima pulmonar con la consecuente inflamación, es una patología común y de gran diversidad de factores etiológicos entre los que destacan virus y bacterias de distinto tipo.

La neumonía intrahospitalaria (NIH) es aquella neumonía que se adquiere dentro de un complejo hospitalario, y es una entidad nosológica muy común y presente en todos los establecimientos hospitalarios^{1,2}. Es de gran incidencia en los servicios de hospitalización y supone un gran reto tanto en el diagnóstico como en el tratamiento brindado. La NIH tiene especial importancia en los servicios de UCI, en los que tiene una alta incidencia y en el que se presenta una variante particular adicional, la neumonía asociada a ventilador mecánico (NAV), entidad de mayor severidad y con tratamiento más complejo^{1,2}.

La terapia antibiótica para el tratamiento de neumonía requiere de una evaluación cuidadosa, principalmente al inicio de la terapia con un esquema empírico. Esto último adquiere mayor relevancia durante el tratamiento, pues se ha señalado que establecer una adecuada terapia empírica inicial, se relaciona con mejor evolución clínica, disminución de morbilidad, prevención de la aparición de resistencia y disminución de la estancia hospitalaria^{2,3}.

Entre las diferentes escalas utilizadas en pacientes con neumonía, se encuentra la escala clínica de la infección pulmonar (CPIS score). Esta escala fue desarrollada para diagnóstico, pero también ha sido utilizada con otros fines, como para comprobar su relación con la mortalidad y con la adecuación de la terapia antibiótica^{3,4}.

Se han realizado numerosos trabajos que evalúan la terapia antibiótica empírica en UCI para neumonía, encontrando altos índices de incidencia e ineffectividad^{5,6,7}. Es por eso que, ante la falta de trabajos de investigación a nivel local, se procedió a realizar el estudio con el objetivo de determinar la efectividad del tratamiento antibiótico empírico en pacientes con NIH y NAV en el servicio de UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz.

1.1. Objetivo general

- Determinar la efectividad de la terapia antibiótica empírica en los pacientes con neumonía intrahospitalaria (NIH) y neumonía asociada a ventilador mecánico (NAV) en la Unidad de Cuidados Intensivos Generales (UCIG) del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”

1.2. Objetivos específicos

- Identificar las clases y antibióticos usados en la terapia antibiótica empírica para NIH y NAV del servicio de UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz.
- Determinar la efectividad de la terapia empírica *de novo* en los pacientes ingresados en UCI que tengan NIH y NAV.
- Determinar la efectividad de la rotación de terapia empírica en pacientes con tratamiento para NIH previo a su ingreso a UCI.
- Identificar los esquemas antibióticos que presenten mayor efectividad en los pacientes con NIH y NAV de la UCIG.

2. GENERALIDADES

La neumonía intrahospitalaria (NIH) es una infección nosocomial de gran relevancia en el ámbito hospitalario, es la segunda en incidencia después de la infección urinaria, y la de mayor frecuencia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). El número de casos de NIH puede variar desde 5 hasta más de 20 casos por cada 1000 admisiones hospitalarias. De ésta, la neumonía asociada a ventilador mecánico (NAV) es una de las patologías más frecuentes y problemáticas que se presentan en los pacientes de unidades críticas. Uno de los pilares del tratamiento de estas entidades es el establecimiento de un esquema antibiótico empírico adecuado, puesto que se ha demostrado que la instauración inadecuada del tratamiento empírico es un factor de riesgo que aumenta la mortalidad^{1,2,3,8}.

2.1. Antecedentes

Barreda y col. (2006) determinaron los principales agentes etiológicos y los factores de riesgo para la neumonía asociada a ventilador (NAV) en los pacientes de la UCI del Hospital Nacional “Carlos Seguin Escobedo” EsSalud-Arequipa; y obtuvo, entre sus resultados, que la antibioticoprofilaxis no produce ningún impacto en la disminución de incidencia de neumonía, y sugiere que puede aumentar la aparición de resistencia⁹.

Alvarez-Lerma F y col. (1996) evaluaron la frecuencia y las razones que conducen a la modificación del tratamiento antibiótico empírico de neumonía adquirida en la UCI. Concluyó que 40% de los pacientes que adquirieron neumonía en la UCI, requirieron de modificación del tratamiento inicial. De éstos, el 62% de los casos fue debido a una cobertura antibiótica inadecuada⁵.

Dahal y col. (2015) realizaron un estudio de terapia antibiótica empírica inadecuada en pacientes del Departamento de Medicina Respiratoria y de Microbiología del Instituto de Medicina de la Universidad de Tribhuvan, Nepal. En sus resultados, se reporta que la terapia empírica fue ampliamente inadecuada, especialmente cuando se utilizaron cefalosporinas en infecciones tempranas, y cuando se evitó el uso de polimixinas para tratamiento de infecciones de inicio tardío⁶.

Zaidi y col. (2002) realizaron un estudio sobre el impacto de las infecciones nosocomiales y la resistencia antibiótica en la mortalidad de los pacientes de UCI. De los 113 pacientes que desarrollaron infección nosocomial, 67 (56%) fueron NAV, y entre los factores de riesgo para mortalidad en UCI se encontraban el desarrollo de NAV y la terapia antibiótica inadecuada¹⁰.

Aarts y col. (2008) realizó una revisión sistemática sobre la terapia antibiótica empírica, no encontrando diferencias entre esquemas de monoterapia y terapia combinada en pacientes con NAV, pero no se estableció ni identificó regímenes antibióticos superiores a otros. Concluyó que es necesario realizar más estudios sobre el tema⁷.

Luna y col. (2003) realizaron una evaluación prospectiva del CPIS score (escala clínica de la infección pulmonar) como predictor clínico inicial de resultado de la terapia antibiótica. Se observó que, en los pacientes con NAV, las caídas del CPIS score se correspondían con mejora del estado clínico; y tuvo relación con una menor mortalidad en un grupo de pacientes³.

Bor y col. (2015) determinaron los índices y los factores asociados a la NAV en pacientes de UCI. Para el seguimiento y evaluación, se utilizó el CPIS score, el cual se calculó de forma diaria. Esta escala es una herramienta que fue principalmente propuesta para el diagnóstico de neumonía asociada a ventilador. No obstante, a la fecha existen estudios donde se aplica como **herramienta para evaluación del progreso clínico del paciente**^{3,4,11}.

Zevallos (2004) realizó un estudio prospectivo analítico para determinar la efectividad de la terapia antibiótica empírica en el servicio de emergencias del Hospital PNP Luis N. Sáenz. El estudio comparaba los tratamientos según guías clínicas internacionales, comparándolas tratamientos que no seguían lo recomendado por tales guías, utilizando 2 grupos de pacientes y midiendo su estado clínico con solo 3 valores: -1 para mejor condición del paciente, +1 para peor condición del paciente. El estudio concluyó que los tratamientos seguidos por guías internacionales presentaban mayor efectividad que aquellos que no lo hacían¹².

En el Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz (2018), se realizó un estudio microbiológico en la Unidad de Cuidados Intensivos Generales (UCIG), a fin de conocer la microbiota presente en las instalaciones. Se emitió un informe con los resultados obtenidos en los diferentes ambientes en los que se muestreó, identificándose cepas de importancia clínica con los siguientes perfiles de resistencia¹³:

Tabla 1. Perfiles de resistencia de microorganismos encontrados en la UCIG del Hospital Nacional PNP en el periodo Julio-Octubre 2017

Microorganismo	LVX	AMP	AMP/SL	AZT	NFT	IMP	CFP	CFZ	CFX	MRP	ETP	GTM
<i>A. baumannii</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>A. baumannii</i>	R	R	R	S	R	R	S	R	R	R	R	R
<i>K. pneumoniae</i>	S	S	I	S	S	S	S	S	I	S	S	S

Fuente: Policía Nacional del Perú. Estudio microbiológico en el servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Generales del HN PNP LNS del mes de Julio 2017¹³.

2.2. Marco teórico

2.2.1. Neumonía intrahospitalaria

La neumonía intrahospitalaria es la infección del parénquima pulmonar que se desarrolla luego de más de 48 horas de haber estado dentro de un centro hospitalario. En su clasificación se incluye la neumonía adquirida en el hospital (de aquí en adelante solo considerada como NIH); y la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV)¹⁴, una complicación de la ventilación mecánica que contribuye de manera significativa a la morbilidad y la mortalidad del paciente crítico⁹. La NAV es una forma de neumonía intrahospitalaria, que se refiere específicamente a la neumonía que se desarrolla en el paciente después de las 48 horas de la intubación y haber sido puesto en ventilación mecánica. Son numerosas las sociedades que publican literatura relacionada a este tema, debido al impacto que tiene sobre la salud pública^{1,15,16}.

2.2.2. Epidemiología

Es la segunda infección nosocomial (después de la infección urinaria) que se presenta en el hospital, y la más frecuente en UCI¹. La incidencia de adquirir neumonía intrahospitalaria varía de 5 a más de 20 casos por 1000 admisiones hospitalarias². Al menos un tercio de las NIH son adquiridas en UCI, de las que la NAV puede llegar a representar hasta el 90% de éstas. Entre los factores que influyen para su desarrollo, se puede destacar la edad, siendo los pacientes ancianos los más propensos a desarrollarla².

En cuanto a la mortalidad, se pueden tener cifras de entre 27 a 51% de mortalidad para pacientes con NIH, con un peor pronóstico si se trata de un paciente geriátrico; mientras que los pacientes con NAV pueden presentar una mortalidad de entre 22 y 60%², lo que depende de la institución y del área hospitalaria.

En el caso de Perú, un estudio realizado con la data del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Infecciones Intrahospitalarias (IIH) con 5970 infecciones notificadas, encontró que el 20% de ellas correspondían a neumonía asociada a ventilador mecánico, siendo solo superada por las infecciones de herida operatoria en un 31%, según lo indicado en la figura 1.

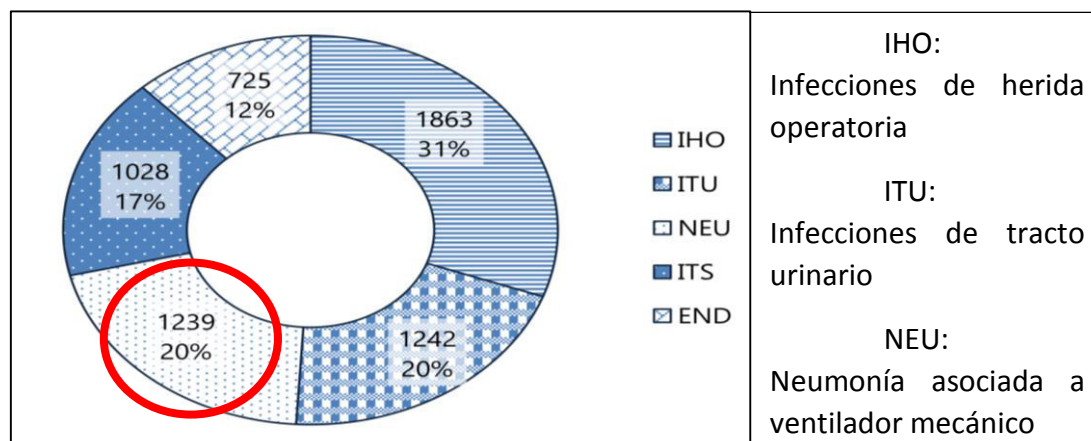


Figura 1: Incidencia de neumonía asociada a ventilador mecánico

Fuente: Indicadores epidemiológicos de referencia de infecciones intrahospitalarias - infecciones asociadas a la atención de la salud, Perú 2016¹⁷

También se encontró en un estudio realizado en el hospital “Victor Lazarte Echegaray” de Trujillo en 2009; en donde se halló una incidencia de 2.25% de NIH (34 pacientes de 1508 ingresos), con frecuencia equitativa tanto en hombres como mujeres¹⁸. Similar cifra se encontró en un estudio epidemiológico realizado en el Hospital “Guillermo Almenara Irigoyen” de Lima en 2015, con 2.37% de incidencia de NIH en el servicio de Medicina Interna¹⁴. En cuanto a la incidencia de NAV en UCI, un estudio realizado en el Hospital Regional de Ayacucho en 2016 reportó hasta 11.7% de incidencia¹⁹.

La neumonía intrahospitalaria y la asociada a ventilador mecánico representan una causa principal de mortalidad, morbilidad y utilización de recursos en pacientes hospitalizados, mayormente notable en aquellos con condiciones subyacentes severas. La adecuación de terapia empírica antimicrobiana es un factor fuertemente predictivo de supervivencia hospitalaria^{2,3,8}.

2.2.3. Fisiopatología

El conocimiento de la etiopatogenia es básico, y se han descrito diversos mecanismos por los cuales los microorganismos pueden llegar a invadir el pulmón, destacando los siguientes:

- **Colonización orofaríngea:** El transporte de potenciales patógenos en la orofaringe y la subsecuente colonización de las vías aéreas bajas es el principal mecanismo de patogénesis de la NIH y la NAV²⁰. La orofaringe, en condiciones normales, esta colonizada por microorganismos no patógenos como *Streptococcus* alfa hemolíticos, *Neisseria spp*, *Corynebacterium spp*, y anaerobios. Existe evidencia clínica en estudios con animales y humanos que demuestra que la frecuencia de NAV es mayor en presencia previa de colonización por bacilos gramnegativos; se ha sugerido que la colonización proveniente de las estructuras anatómicas contiguas a la orofaringe como los senos paranasales, tráquea, contenido gástrico y áreas periodontales, puede ser un reservorio para la colonización de la orofaringe⁹. En condiciones normales, esta región anatómica no está colonizada por gramnegativos; en cambio, en el paciente hospitalizado y con factores de riesgo, la orofaringe se coloniza mediante interacciones complejas entre el huésped y la bacteria, como por ejemplo en casos de aumento del uso de instrumentación en el paciente²⁰. Cabe recalcar que la colonización orofaríngea es considerada un factor de riesgo para desarrollar NIH adquirida en UCI²⁰.
- **Colonización gástrica:** el tracto gastrointestinal alto normalmente no está colonizado por bacterias patógenas. Sin embargo, en los pacientes críticos el contenido gástrico está frecuentemente colonizado; se han determinado condiciones que pueden favorecer la colonización gástrica en el paciente crítico y estos son 1) alteraciones de la secreción del jugo gástrico; 2) alcalinización del contenido gástrico; 2) administración de nutrición enteral; y 4) presencia de bilirrubina en el contenido gástrico. El transporte orofaríngeo es un paso obligatorio también en la ruta gastropulmonar para la patogénesis de la NIH/NAV²⁰. La disminución del pH gástrico puede ser debido a una disminución intrínseca o al uso de

antiácidos, antagonistas de receptores de histamina II o inhibidores de bomba de protones. Ésto contribuiría a la proliferación de bacilos gramnegativos en un pH alcalino⁹.

- **Traslocación bacteriana:** Es una alternativa que podría explicar la fisiopatología de la NAV. La disfunción de la mucosa intestinal que habitualmente actúa como barrera de protección entre los gérmenes de la luz intestinal y el torrente sanguíneo sufre cambios importantes derivados de isquemia de la mucosa, lo que favorece el paso de bacterias y otros productos inflamatorios, la medición del pH intramucoso por tonometría gástrica demostró que la isquemia de la mucosa gástrica influía en el mecanismo de traslocación bacteriana⁹.
- **Aspiración a las vías aéreas bajas:** en los pacientes ventilados mecánicamente puede ocurrir aspiración de material contaminado proveniente de la orofaringe o la cavidad gástrica²⁰. Otro factor que podría influir sería la reintubación, la cual favorece la aspiración de secreciones hacia las vías aéreas bajas. La presencia de biofilms en los tubos endotráqueales utilizados más de 24 horas es otro factor de riesgo, estas membranas que contienen generalmente bacterias gramnegativas, son fragmentados durante las aspiración de vías aéreas, inoculándose hacia las vías aéreas bajas⁹. Disminución o ausencia de PEEP (presión positiva al final de la espiración), baja presión del cuff, y desconexión del ventilador mecánico son otros factores de riesgo para filtración de microorganismos de las vías superiores a las inferiores²¹.
- **Inoculación de aerosoles:** La inoculación de bacterias en la vía aérea a través de aerosoles representa un mecanismo exógeno no muy estudiado en la etiopatogénesis de la NAV. La contaminación de los equipos respiratorios, el condensado de agua por calentamiento del aire inspirado es fuente potencial de inoculación de material contaminado; el uso de humidificadores probablemente disminuya la frecuencia de neumonías, las nebulizaciones pueden ser vías de inoculación de bacterias, sobretodo si las medidas de higiene no se aplican correctamente⁹.

Una vez que los microorganismos presentes en el tejido pulmonar superan a los mecanismos de defensa del huésped, se desarrolla la neumonía.

Los alveolos se llenan de líquido exudativo compuesto de fibrina, microorganismos y células muertas, lo que impide el correcto intercambio gaseoso por parte de los alveolos²¹.

Algunas de las respuestas inmunológicas innatas y adaptativas del cuerpo se ven alteradas cuando se desarrolla la neumonía, entre las que se pueden mencionar: disminución de linfocitos T-helper, incremento de apoptosis de monocitos, disfunción de los neutrófilos a nivel pulmonar y periférico. El resultante de todo esto es una disminución del aclaramiento de patógenos²¹.

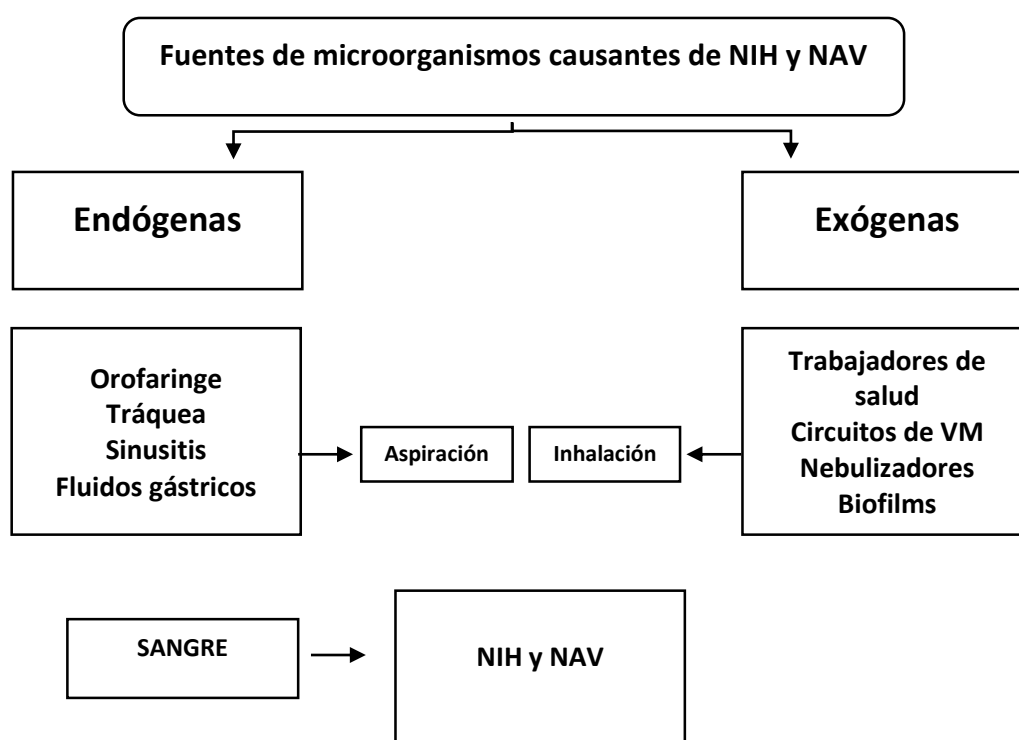


Figura 2: Fuentes y mecanismos de adquisición de microorganismos causantes de NIH y NAV

Fuente: Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults²².

2.2.4. Microorganismos

Los organismos causantes de NIH difieren significativamente de aquellos responsables de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Las circunstancias clínicas en las que aparece la NIH influyen muy probablemente en los microorganismos responsables. Este cambio no solo afecta a los microorganismos y, por ende, también al tratamiento apropiado; sino además tienen implicaciones en la morbilidad y mortalidad: las neumonías que aparecen más temprano (<5 días) en el curso hospitalario están asociadas a un mejor pronóstico que aquellas que aparecen después²³.

Así, la NIH puede ser dividida en 2 categorías: NIH de “early-onset” o inicio temprano (EO) (aparece antes de los 5 días in el curso hospitalario) y NIH de “late-onset” o inicio tardío (LO) (aparece a los 5 días o posterior a ellos). Asimismo, se puede dividir a estas dependiendo de si el paciente estuvo o no expuesto previamente a tratamiento antibiótico²³.

La neumonía EO y sin exposición previa a antibióticos tiende a asemejarse a la NAC. Los patógenos más comunes incluyen *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella sp*, *E. coli*), *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (MSSA). Aquellos pacientes con exposición reciente a antibióticos son susceptibles a los microorganismos mencionados, pero además también a bacilos gramnegativos no fermentadores de lactosa (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*). La neumonía LO en pacientes sin exposición previa a antibióticos se presenta con bacterias similares. No obstante, ocasionalmente estos pacientes presentan bacterias gramnegativas resistentes a cefalosporinas de primera generación. Las categorías de microorganismos descritos anteriormente involucran generalmente a cepas sensibles a antibióticos. Finalmente, las neumonías LO con exposición previa a antibióticos presentan un problema más grande tanto en la predicción como en el tratamiento empírico de los probables patógenos. El 40% de estos pacientes se presenta con patógenos multidrogorresistentes potenciales, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA)²³.

Los agentes etiológicos responsables de NIH han sido elucidados en numerosos estudios. Bacterias gramnegativas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, *Acinetobacter sp.* y cepas de gramnegativos entericos son encontrados en 55 a 85% de los casos de NIH; los cocos grampositivos (particularmente *Staphylococcus aureus*), en el 20 a 30%; y entre 40 y 60% de los casos son polimicrobianos^{24,25}.

La frecuencia de resistencia varía de una UCI a otra, e influida por la localización regional; encontrándose sin embargo algunas convergencias en distintos estudios. Destacan por su importancia, la resistencia plasmídica de MRSA a linezolid, resistencia de *Enterobacteriaceae* a cefalosporinas de 3era y 4ta generación por enzimas, la difusión de cepas productoras de carbapenemasas y el aislamiento de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* MDR y *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenems².

A lo largo de las últimas décadas, la resistencia antibiótica ha escalado dramáticamente en USA y alrededor del mundo. El Sistema de Vigilancia Nacional de Infecciones Nosocomiales de los EEUU (NNISS), que incorpora data de comunidades, universidades, y hospitales municipales, elucidó los principales patógenos responsables de NIH en USA desde los 1970's, evidenciándose el aumento de algunos patógenos oportunistas (*Acinetobacter*, MRSA, *Enterobacter*), y el estancamiento o decaimiento de otros (*Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*)²⁴. Aún así, estudios recientes aún mantienen elevadas frecuencias entre los patógenos mencionados anteriormente. Así, entre las especies patógenas que destacan por su frecuencia, se mencionan las siguientes: *Pseudomonas aeruginosa* (hasta 24.4%), *Staphylococcus aureus* (20.4%, de los que >50% son MRSA), *Enterobacteriaceae* (14.1%, incluyendo *Klebsiella sp*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, etc.), *Streptococcus spp* (12.1%), *Haemophilus spp* (9.8%), *Acinetobacter spp* (7.9%), etc²⁶.

2.2.4.1. Microorganismos grampositivos:

Los cocos grampositivos comunes causantes de neumonía en pacientes hospitalizados son *S. pneumoniae* y *S. aureus*. *S. pneumoniae* coloniza las vías respiratorias superiores y es causa común de las NAC. Por esta razón, es muy probable que *Streptococcus pneumoniae* sea asociado con la NIH EO más que con la LO. *Streptococcus pneumoniae* es raramente resistente a los antibióticos β -lactámicos tradicionales. *S. aureus* también coloniza frecuentemente las vías respiratorias altas, particularmente los conductos nasales. Los pacientes hospitalizados jóvenes con lesiones de TEC (traumatismo encefalocraneano) presentan mayor riesgo de neumonía por *S. aureus*; este organismo puede causar neumonía en cualquier momento del curso hospitalario. De forma inicial, la mayoría de los microorganismos aislados son sensibles a los β -lactámicos resistentes a penicilinasa (*S. aureus* sensible a meticilina o MSSA); no obstante, pacientes que hayan estado hospitalizados por periodos mayores, o expuestos a una terapia antibiótica previa tienen un mayor riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA)²³.

Streptococcus pneumoniae es el agente causal más común de NAC, un diplococo grampositivo que coloniza las vías respiratorias superiores e invade el pulmón por microaspiración de secreciones faríngeas, y es protegido de la opsonización y fagocitosis gracias a una cápsula de polisacárido que lo recubre. Aunque la resistencia antibiótica neumocócica es un problema creciente, la mayoría de los *S. pneumoniae* aislados permanecen sensibles a concentraciones alcanzables de antibióticos β -lactámicos tradicionales. *S. pneumoniae* produce NAV predominantemente en los primeros días después de la intubación y es rápidamente erradicado después del inicio de la terapia antibiótica. Los factores de riesgo principales para NAV causada por este patógeno son fumar, EPOC y la ausencia de terapia antibiótica previa²⁷.

Staphylococcus aureus es un coco grampositivo que frecuentemente coloniza las fosas nasales y es consistentemente una de las causas más importantes de infección nosocomial y de NAV, esto último a través del curso de la enfermedad crítica. Tradicionalmente, la mayoría de las cepas han sido

susceptibles a β -lactámicos resistentes a penicilinasa (sensibles a meticilina), pero la prevalencia de cepas de *S. aureus* meticilinorresistentes (MRSA) esta incrementándose, incluso en cepas comunitarias. Los factores de riesgo probados para pacientes con NAV causada por cepas sensibles a meticilina incluyen edad joven, coma traumático y problemas neuroquirúrgicos; en cambio los factores de riesgo para pacientes con NAV causada por MRSA incluyen EPOC, larga duración de VM, terapia antibiótica previa, terapia previa con esteroides, y broncoscopia previa. Esta última es presumiblemente un marcador de algunas otras condiciones pulmonares o de tratamiento más que un indicador de contaminación cruzada entre pacientes. La probabilidad de que una NAV por *S. aureus* sea meticilinorresistente se torna casi una certeza si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo y el inicio de la NAV se da más tarde en el curso hospitalario²⁷.

Entre los factores de virulencia que presenta el *S. aureus*, el desarrollo de la microbiología estafilocócica ha permitido identificar uno en particular: El gen leucocidina Pantón-Valentine. Este expresa la leucocidina mencionada, que es una toxina estafilocócica secretada por 2 componentes extracelulares, que ha sido asociada con infecciones de piel y tejidos blandos agresivas con neumonía severa necrotizante. Los estafilococos portadores del gen leucocidina Pantón-Valentine son usualmente meticilinorresistentes, y aquellas infecciones pulmonares causadas por estas cepas son asociadas a destrucción tisular, cavitación, hemoptisis y letalidad. La mayoría de casos ha sido por NAC, pero el potencial para expandirse a unidades hospitalarias y para brotes nosocomiales letales es real²⁷.

El tratamiento de NAV por MRSA actualmente incluye entre sus opciones a Vancomicina y linezolid. Daptomicina tiene actividad contra MRSA, pero no es recomendada para el tratamiento de neumonía, debido a que se une al surfactante pulmonar y es inactivado por éste. Ceftarolina (5ta. generación) es una nueva cefalosporina con actividad de amplio espectro, incluyendo MRSA, que ha sido aprobada para NAC pero no para NAV²⁸.

2.2.4.2. Microorganismos gramnegativos:

Las neumonías EO están asociadas con *Haemophilus influenzae* y bacilos fermentadores de lactosa, tales como las *Enterobacteriaceae*. Al igual que *S. pneumoniae*, *H. influenzae* es un causante común de NAC y es fácilmente erradicable cuando es tratado. Las *Enterobacteraceae* son bacilos gramnegativos fermentadores de lactosa, entre los que se incluyen a *E. coli*, *Klebsiella spp.*, y *Enterobacter spp.* El crecimiento de estos organismos puede estar asociado con tratamiento antibiótico previo, y su virulencia puede aumentar en enfermedades críticas. Además, están en constante incremento en la expresión de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE/ESBL). Mientras estos organismos sean tratados con β -lactámicos de mayor espectro, la resistencia mediada por plásmidos a estos mismos irá en aumento. Las cepas productoras pueden llegar a producir β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) que son consideradas resistentes a todos los agentes β -lactámicos, además que muestran altos índices de resistencia concomitante a fluorquinolonas, haciendo de los carbapenems la primera línea recomendada contra estos agentes²³.

P. aeruginosa es el bacilo gramnegativo multidrogoresistente que más comúnmente produce NIH/NAV, y son las cepas más aisladas en pacientes con NAV bajo VM por más de 4 días. Los factores de riesgo son similares a los de MRSA. La resistencia es adquirida vía formación de múltiples bombas de eflujo que fuerzan al antibiótico a salir de la célula. El género *Pseudomonas* además desarrolla resistencia incrementada a varios tipos de β -lactámicos. Los pacientes con neumonía causada por *P. aeruginosa* multidrogoresistente están en un riesgo incrementado de sepsis y muerte. Específicamente, la infección por bacilos gramnegativos no fermentadores, de los cuales *Pseudomonas* es el más común, ha sido señalada como predictor independiente de muerte y recurrencia²³.

Acinetobacter baumannii representa un patógeno emergente en el ámbito del paciente crítico con neumonía. Estudios epidemiológicos realizados en el sistema militar de salud de los EEUU indicaron que los brotes de esta bacteria se originaban por la utilización de equipos contaminados, más que por la

inoculación de heridas por el ambiente. *Acinetobacter spp* son bacilos gramnegativos aerobios, no fermentadoras de lactosa, frecuentemente encontrados en el suelo y en agua fresca. Mientras que normalmente son de baja virulencia, aquellas cepas recolectadas de pacientes hospitalizados presentan resistencia intrínseca a varios antibióticos, y causan infecciones nosocomiales que pueden esparcirse rápidamente entre los pacientes. Los mecanismos de resistencia de *Acinetobacter spp.* son a 3 niveles (disminución de ingreso de antibiótico, destrucción de antibiótico y modificación del blanco), y varios de estos mecanismos se pueden encontrar en cualquier cepa. Debido a su habilidad de adquirir rápidamente resistencia a varios fármacos, la exposición antibiótica previa es un factor de riesgo significativo para resistencia²³.

Las infecciones por especies de *Acinetobacter spp* sensible a antibióticos han sido tratadas con carbapenems antipseudomónicos e inhibidores de β -lactamasa tales como ampicilina/sulbactam o sulbactam solo. Los aminoglucósidos pueden ser utilizados como terapia adjunta para neumonía por *Acinetobacter spp*, pero basados en cultivos. Las infecciones causadas por cepas MDR son a menudo tratados con polimixina B o polimixina E (colistina), con dosis ajustadas a la función renal. Pacientes tratados con colistina intravenosa deben ser monitorizados cuidadosamente por la incidencia de nefrotoxicidad y neurotoxicidad. El uso de polimixinas más rifampicina, imipenem o azitromicina también ha sido reportado. Polimixinas aerosolizadas también han sido utilizadas como una terapia adjunta para NAV²⁸.

2.2.4.3. Mecanismos de resistencia antimicrobiana

El descubrimiento, comercialización y rutina de administración de compuestos antimicrobianos para tratar infecciones revolucionó la medicina moderna y cambió el paradigma terapéutico. En efecto, los antibióticos se han convertido en una de las más importantes intervenciones médicas necesarias para el desarrollo de enfoques médicos complejos, como lo fueron algunos procedimientos quirúrgicos de vanguardia (transplante de órganos sólidos, manejo de pacientes con cáncer, entre otros). Las infecciones causadas por organismos multidrogorresistentes (MDR) están asociadas a un aumento de

mortalidad, comparadas con aquellas causadas por bacterias susceptibles; además de acarrear una importante carga económica estimada en millones de dólares solo en USA. El centro de control de enfermedades (CDC) ha estimado al menos unas 23000 muertes anuales en USA como resultado de una infección por un organismo resistente a antibióticos³⁰.

En orden de entender el problema de resistencia antibiótica, es útil discutir algunos conceptos relevantes:

- **Primero:** la resistencia antimicrobiana es antigua y es el resultado esperado de la interacción de muchos organismos con el medio ambiente. La mayoría de los compuestos antibióticos son moléculas producidas naturalmente; y como tales, bacterias convivientes han evolucionado mecanismos para superar su acción de modo que puedan sobrevivir³⁰.
- **Segundo:** es importante reconocer que el concepto de resistencia/susceptibilidad antimicrobiana en la práctica clínica es un fenómeno relativo y complejo. El establecimiento de los cortes de susceptibilidad antimicrobiana (sensible, intermedio y resistente) se basa principalmente en la actividad *in vitro* de un antibiótico contra una muestra bacteriana medible, combinada con algunos parámetros farmacológicos (concentración antimicrobiana en sangre y en el sitio de infección, entre otros). Así, cuando se tratan bacterias resistentes a antibióticos, la interpretación de los patrones de sensibilidad pueden variar de acuerdo al escenario clínico y a las opciones de tratamiento disponibles³⁰.

Al menos 17 clases diferentes de antibióticos han sido producidas a la fecha. Desafortunadamente, para cada una de estas clases, al menos un mecanismo de resistencia ha sido desarrollado a lo largo de los años. De hecho, en algunos casos, las bacterias han desarrollado resistencias simultáneas a 2 o más clases de antibióticos, haciendo que el tratamiento de infecciones causadas por estos organismos sea extremadamente difícil, muy costoso y, en muchas instancias, asociado a elevada morbilidad y mortalidad³¹.

Así, en términos generales, se consideran los siguientes mecanismos de resistencia:

- **Disminución del ingreso de antibiótico³²**

- *Modificación de canales de porinas*

Mediante alteración de estructuras conocidas como porinas, a través de la bicapa lipídica. Los canales de porina están localizados en la membrana externa de las bacterias gramnegativas, por los cuales los antibióticos hidrofílicos (β -lactámicos y quinolonas) pueden transportarse a través de ella. Una disminución del número de canales de porina conduciría a una disminución del ingreso de antibiótico en la célula, conduciendo asimismo a la resistencia a estas clases de antibióticos. Un ejemplo de resistencia de este tipo se presenta en *P. aeruginosa*, a todas las clases de antibióticos³³.

- *Aumento de eflujo de antibiótico*

Las bombas de eflujo son proteínas de membrana cuya función es expulsar sustancias tóxicas desde el interior de la célula. Al mismo tiempo que el antibiótico va ingresando a la célula, los mecanismos de eflujo están expulsándolo, antes de que alcancen su blanco. Estas bombas se encuentran en la membrana citoplasmática, a diferencia de las porinas que se encontraban en la membrana externa. Todas las clases de antibióticos, exceptuando las polimixinas, son susceptibles a los mecanismos de eflujo. Aunque hay bombas de eflujo que pueden ser específicas para algunos antibióticos, la mayoría son transportadores multidroga, y pueden expulsar un amplio rango de antibióticos no relacionados entre sí (macrólidos, tetraciclinas y fluorquinolonas), lo que contribuye a la aparición de cepas multidrogorresistentes³³.

- **Modificación de la molécula blanco³²**

Las modificaciones del sitio objetivo o “blanco” resultan a menudo de mutaciones espontáneas de un gen bacteriano en el cromosoma. Considerando que la interacción entre antibiótico y blanco es específica, pequeñas variaciones pueden conducir a efectos importantes en la unión del antibiótico³³.

- Alteración de la subunidad 30S o 50S: Relacionado con macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol y aminoglucósidos³³.
- Alteración de las PBP: Las modificaciones en las proteínas de unión a penicilina (PBP) son un mecanismo de resistencia común de

grampositivos. La presencia de mutaciones en las PBP conduce a una afinidad reducida a β -lactámicos. La resistencia de *Enterococcus faecium* a ampicilina y de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina se da por este mecanismo. De forma similar, en *Staphylococcus aureus*, la resistencia a meticilina y oxacilina está asociada a la integración de un elemento genético móvil (cromosoma cassette estafilocócico *mec*) dentro del cromosoma del *S. aureus* que contiene el gen de resistencia *mecA*. Las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina pueden presentar resistencia cruzada a todos los β -lactámicos, estreptomicina, tetraciclinas y en algunos casos a eritromicina³³.

- Precusores de pared celular alterados. La síntesis de pared celular en grampositivos puede ser inhibida por glicopéptidos como vancomicina y teicoplanina mediante su unión a los residuos de D-alanil-D-alanina de los precursores de peptidoglucano. La variación de D-alanil-D-alanina a D-alanil-D-lactato es producida por genes tipo Van, lo que impide que los glicopéptidos se unan a ellos, generando asimismo resistencia por este mecanismo; por ejemplo, en cepas de *E. faecium* y *E. faecalis* se presenta alta resistencia a vancomicina y teicoplanina³³.
- Mutación de DNA-girasa y topoisomerasa IV: conduce a la resistencia a las fluorquinolonas, impidiendo que estos medicamentos se unan a dichas enzimas³³.
- Protección ribosomal: mediante la producción de proteínas de protección ribosomal *Tet(O)* y *Tet(M)*, las cuales remueven y protegen al ribosoma de la unión de las tetraciclinas en su sitio de acción en el ribosoma 30S³⁴.
- Mutaciones de RNA polimerasa: confieren resistencia a la rifampicina³³.

- **Inactivación del antibiótico**³²

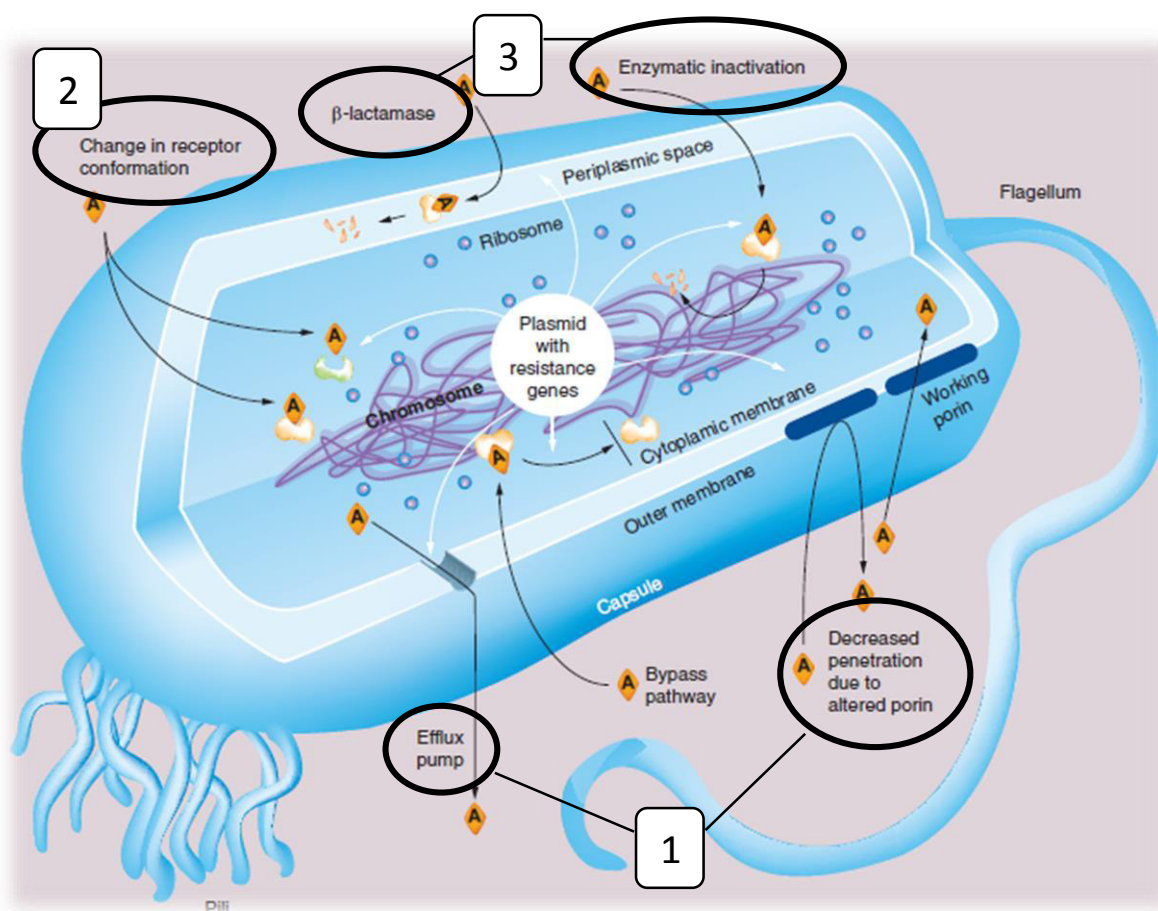
Existen 3 principales enzimas que inactivan antibióticos: β -lactamasas, enzimas modificadoras de antibiótico, y cloranfenicol acetiltransferasas.

Las β -lactamasas hidrolizan prácticamente a todos los β -lactámicos que presenten enlaces éster y amida, como penicilinas, cefalosporinas, monobactams, y carbapenems. Se conocen en la actualidad alrededor de 300 β -lactamasas; estas son ampliamente prevalentes y se les clasifica principalmente utilizando 2 sistemas: **Ambler** (estructural) y **Busch-Jacoby-Medeiros** (funcional)³³.

- Clase A: también llamadas penicilinasas; son susceptibles al ácido clavulánico y comúnmente se encuentran 2 clases de este tipo de enzimas: las TEM-1 y SHV-1 en *Enterobacteriaceae*. Tienen poca o ninguna actividad contra cefalosporinas; son progenitoras de las β -lactamasas de espectro extendido (ESBL), las cuales son enzimas que han cambiado de perfil de sustrato, permitiéndoles hidrolizar a la mayoría de cefalosporinas, siendo sensibles a los carbapenems, cefamicina, y siendo inhibidos por inhibidores de β -lactamasa³³.
- Clase B: Son metalo- β -lactamasas que dependen de Zinc o de metales pesados para catálisis; y su actividad es inhibida por agentes quelantes. Esta clase de enzimas es resistente los inhibidores de β -lactamasa, aztreonam y carbapenems³³.
- Clase C: También llamadas cefalosporinasas, son producidas por todas las bacterias gramnegativas con excepción de *Salmonella sp.* y *Klebsiella sp.* A diferencia de las enzimas de clase A, inactivan a cefalosporinas de amplio espectro. Confieren resistencia a todos los β -lactámicos, exceptuando los carbapenems³³.
- Clase D: Son enzimas hidrolizadoras de oxacilina, encontradas más comúnmente en *Enterobacteriaceae* y en *Pseudomonas aeruginosa*, y que confieren resistencia a penicilina, cloxacilina, oxacilina y meticilina³³.

Las enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AME's) reducen la afinidad de los aminoglucósidos, impidiendo la unión a la subunidad 30S. Estas inactivan a los aminoglucósidos de manera específica mediante transferencia de grupos funcionales por acción de enzimas: fosforil-transferasas, nucleotidil-transferasas o adenilil-transferasas. Proveen resistencia de espectro extendido a aminoglucósidos y fluorquinolonas³³.

La resistencia a la acción del cloranfenicol se debe a la acción de acetiltransferasas que se encuentran en unas pocas bacterias. Algunas cepas de *Haemophilus influenzae* son resistentes a cloranfenicol mediante transacetilasas que modifican grupos acetilo del antibiótico, lo que lo hace inactivo en la subunidad 50S del ribosoma³³.



Las bacterias presentan, como principales mecanismos de resistencia a antibióticos (A), los siguientes:

1. **Disminución de ingreso de antibiótico:** mediante bombas de eflujo o por disminución de penetración por cierre de porinas
2. **Alteraciones del sitio blanco:** por cambios en los blancos en los que actúan los antibióticos, como en pared celular, ribosomas o en el ADN
3. **Inactivación del antibiótico:** en el caso de las β -lactamasas, enzimas modificadoras de aminoglucósidos o acetiltransferasas de cloranfenicol

Figura 3: Mecanismos de resistencia a antibióticos²⁸

Fuente: Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Management and prevention of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens

2.2.5. Terapia antibiótica empírica

El factor más importante que influencia en la disminución de mortalidad de los pacientes con NIH/NAV es el inicio de un tratamiento empírico rápido y adecuado. Existen estudios y guías que han demostrado que el establecimiento de la terapia antibiótica empírica apropiada está directamente relacionada con una disminución de la mortalidad^{1,2,3,8,15}.

Así, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) y la Sociedad Americana del Tórax (ATS) han publicado su guía de práctica clínica de manejo de pacientes adultos con NIH y VAP 2016¹⁵; esta guía es, en la actualidad, la de mayor referencia en lo que respecta al manejo de pacientes con NIH/NAV. Adicionalmente, se ha publicado en 2017 una guía internacional para el manejo de pacientes con NIH y NAV, en un trabajo conjunto entre la Sociedad Europea de Medicina Crítica, la Sociedad Europea de Medicina Respiratoria (ERS), la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades infecciosas, y de la Asociación Latinoamericana del Tórax, la cual también es utilizada como guía de referencia junto a la americana¹⁶.

Tratamiento de NIH

La recomendación principal es la inclusión de cobertura para grampositivos como *S. aureus*; además de cobertura para *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos en todos los regímenes empíricos, brindando un tratamiento de amplio espectro con diferentes clases de antibióticos:

- Para infecciones por grampositivos, se recomienda coberturas con penicilinas resistentes a penicilinas (pueden reemplazarse por algún β -lactámico de amplio espectro) en caso de tener factores de riesgo para MRSA, cuando la UCI tenga >20% de cepas de *S. aureus* aisladas como MRSA, cuando no se conozca la incidencia o cuando el paciente presente elevado riesgo de mortalidad¹⁵.
- Los casos de MRSA deben tratarse con glicopéptidos (vancomicina) u oxazolidinonas (linezolid)¹⁵.
- Los pacientes sin factores de riesgo para MRSA ni alta mortalidad pueden ser tratados con antibióticos efectivos para MSSA (*Staphylococcus*

aureus sensible a meticilina). Con la administración de carbapenems, cefalosporinas de 4ta generación, levofloxacino o piperacilina/tazobactam se tiene cobertura contra MSSA, si bien los más recomendados son oxacilina, nafcilina o cefazolina¹⁵.

- Para gramnegativos, se recomienda cobertura con 1 o 2 antibióticos, entre los que destacan penicilinas antipseudomónicas, cefalosporinas de 3era y 4ta generación, carbapenems, monobactams, fluorquinolonas, aminoglucósidos y polimixinas¹⁵.
- Brindar cobertura con 2 antibióticos de 2 clases distintas contra gramnegativos en el caso de pacientes que tengan factores de riesgo para *Pseudomonas* u otro bacilo gramnegativo, o que presenten elevado riesgo de mortalidad. Todos los otros pacientes con NIH pueden ser tratados con solo 1 antibiótico con actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*¹⁵.
- Se debe trabajar con estudios sobre la flora e incidencia de patógenos propios del ambiente hospitalario en el que se encuentra el paciente, lo que involucra un factor de riesgo para infecciones MDR¹⁵.

Tratamiento de NAV

- Para infecciones por grampositivos, se recomienda coberturas con penicilinas resistentes a penicilinasas (pueden reemplazarse por algún β -lactámico de amplio espectro); en caso de tener factores de riesgo para MRSA, cuando la UCI tenga >10-20% de cepas de *S. aureus* aisladas como MRSA, cuando no se conozca la incidencia o cuando el paciente presente en elevado riesgo de mortalidad¹⁵.
- Los casos de MRSA deben tratarse con glicopéptidos (vancomicina) u oxazolidinonas (linezolid)¹⁵.
- Los pacientes sin factores de riesgo para MRSA ni alta mortalidad o que estén en UCIS con <10-20% de cepas de *S. aureus* aislado como MRSA pueden ser tratados con antibióticos efectivos para MSSA. Si se trata con carbapenems, cefalosporinas de 4ta generación, levofloxacino o piperacilina/tazobactam, ya se tiene cobertura contra MSSA, aun cuando los preferidos son oxacilina, nafcilina o cefazolina¹⁵.
- Para gramnegativos, se recomienda cobertura con 1 o 2 antibióticos, entre los que destacan penicilinas antipseudomónicas, cefalosporinas de 3ra y

4ta generación, carbapenems, monobactams, fluorquinolonas, aminoglucósidos y polimixinas¹⁵.

- Brindar cobertura con 1 antibiótico contra gramnegativos en caso de pacientes sin factores de riesgo MDR ni elevado riesgo de mortalidad, y que estén en UCIS con $\leq 10\%$ de sus cepas aisladas como resistentes al fármaco que se indicará como monoterapia¹⁵.
- Brindar cobertura con 2 antibióticos de 2 clases distintas contra gramnegativos en caso de pacientes con factores de riesgo para patógenos MDR, que presenten elevado riesgo de mortalidad, que estén en UCIs en donde $>10\%$ de las cepas gramnegativas aisladas sean resistentes a uno de los fármacos a elegir, o cuando no se conozca la sensibilidad antimicrobiana local¹⁵.
- Se debe trabajar con estudios sobre la flora e incidencia de patógenos propios del ambiente hospitalario en el que se encuentra el paciente, lo que involucra un factor de riesgo para infecciones MDR ¹⁵.
- En caso de cobertura doble antipseudomónica, esta debe incluir 1 β -lactámico + 1 otra clase para cobertura gramnegativos ¹⁵.

Tabla 2. Terapia antibiótica empírica inicial recomendada para neumonía intrahospitalaria (no NAV)

Bajo riesgo de mortalidad // sin factores de riesgo MRSA	Bajo riesgo de mortalidad // con factores de riesgo MRSA	Alto riesgo de mortalidad // con factores de riesgo MRSA
Elegir uno de los siguientes	Elegir uno de los siguientes	Elegir 2 de los siguientes
Piperacilina/tazobactam, Cefepime, Levofloxacino, Imipenem, Meropenem	Piperacilina/tazobactam, Cefepime, Levofloxacino, Ciprofloxacino, Imipenem, Meropenem, Aztreonam	Piperacilina/tazobactam, cefepime, levofloxacino, ciprofloxacino, imipenem, meropenem, amikacina, gentamicina, tobramicina, aztreonam
	MÁS: uno de los siguientes	MÁS: uno de los siguientes
	Vancomicina, Linezolid	Vancomicina, Linezolid

MRSA: *Staphylococcus aureus* metilicilinoresistente. Alto riesgo de mortalidad: incluye necesidad de ventilador mecánico debido a neumonía y shock séptico

Fuente: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society¹⁵.

Tabla 3. Antibióticos utilizados para el tratamiento empírico de NAV en caso de que cobertura MRSA y doble cobertura antipseudomónica son requeridas

A: Antibióticos para grampositivos con actividad vs MRSA	B: Antibióticos para gramnegativos con actividad antipseudomónica: β-lactámicos	C: Antibióticos para gramnegativos con actividad antipseudomónica: agentes no β-lactámicos
Glicopéptidos: vancomicina	Penicilinas: piperacilina/tazobactam	Fluorquinolonas: ciprofloxacino, levofloxacino
Oxazolidinonas: linezolid	Cefalosporinas: cefepime, ceftazidima	Aminoglucósidos: amikacina, gentamicina, tobramicina
	Carbapenems: meropenem, imipenem	Polimixinas: Colistina, Polimixina B
	Monobactams: aztreonam	

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente

- Escoger uno de la columna A, uno de la columna B, y uno de la columna C
- Aminoglucósidos fueron asociados a menores tasas de respuesta clínica sin diferencias en mortalidad
- Las polimixinas deben reservarse en situaciones en las que haya alta prevalencia de patógenos MDR y en base a la experiencia local en el uso de esta medicación.
- En caso de ausencia de otras opciones, se puede utilizar aztreonam junto a otro β -lactámico como esquema porque actúa en un objetivo diferente en la pared celular

Fuente: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society¹⁵.

Tabla 4. Factores de riesgo para patógenos MDR y MRSA

Factores de riesgo para NAV MDR
<ul style="list-style-type: none"> • Uso de antibióticos intravenosos dentro de los 90 días previos. Shock séptico al momento de la NAV. ARDS precediendo a la NAV. 5 o más días de hospitalización previo a la ocurrencia de la NAV. Terapia de reemplazo renal agudo previo al inicio de la NAV.
Factores de riesgo para NIH MDR
<ul style="list-style-type: none"> • Uso de antibióticos intravenosos dentro de los 90 días previos
Factores de riesgo para NIH/NAV por MRSA
<ul style="list-style-type: none"> • Uso de antibióticos intravenosos dentro de los 90 días previos
Factores de riesgo para NIH/NAV por <i>Pseudomonas</i> MDR
<ul style="list-style-type: none"> • Uso de antibióticos intravenosos dentro de los 90 días previos

Abreviaciones: MDR: multidrogorresistente; NIH: neumonía intrahospitalaria; NAV: neumonía asociada a ventilador mecánico; ARDS: síndrome de distress respiratorio agudo; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Fuente: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society¹⁵.

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, longitudinal.

3.2. Ámbito de estudio

Unidad de Cuidados Intensivos Generales del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz.

3.3. Unidad de análisis

Paciente ingresado a UCI que presente NIH/NAV y cuente con tratamiento antibiótico empírico iniciado por el servicio de UCIG.

3.4. Población y muestra

No probabilístico. Todos los pacientes que presentaron NIH y/o NAV, y que cumplan los criterios de inclusión durante los meses de julio a octubre 2017.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años que tengan más de 48 horas de hospitalización, en quienes se sospeche de NIH/NAV y que hayan iniciado tratamiento antibiótico empírico establecido por la UCIG.
- Pacientes mayores de 18 años que hayan iniciado tratamiento antibiótico empírico fuera de la UCIG y que, a su ingreso al servicio, se rote el esquema antibiótico sin contar con resultados de antibiograma previo.

Criterios de exclusión

- Pacientes que ingresaron a UCI con tratamiento ya establecido y no se modifique el esquema antibiótico.
- Pacientes que ingresaron a UCI y que iniciaron tratamiento dentro del servicio utilizando resultados de antibiograma.

3.5. Materiales

- Ficha de recolección de datos generales (anexo 1): Ficha donde se recolectaron los principales datos de ingreso del paciente, como edad, género, antecedentes, comorbilidades, etc
- Ficha de anamnesis farmacológica (anexo 2): Esta ficha se utilizó para realizar el seguimiento diario del tratamiento del paciente. Se obtuvieron datos como los medicamentos recibidos, las pruebas de laboratorio y exámenes requeridos para poder calcular el puntaje CPIS.
- Formato de CPIS score modificado (anexo 3): El CPIS score es una escala de puntuación utilizada principalmente para diagnóstico. Esta escala es una modificación de la original creada por Pugin y col., puesta que la original requería de otros parámetros que no se obtienen de forma rutinaria en la práctica clínica diaria (recuento de abastones, cultivo de secreciones traqueales, etc)³.

La escala modificada requería de ciertos parámetros o marcadores clínicos del paciente:

- Temperatura (T°)
- Recuento de leucocitos
- Secreción traqueal
- PaO₂/FiO₂
- Radiografía de tórax

Cada parámetro tenía un puntaje de 0 a 2, siendo 0 el puntaje mínimo (parámetro en valores normales), y 2 el máximo (parámetro en valores patológicos). Una vez asignados los puntajes para cada parámetro, se procedió a sumarlos para obtener el CPIS score total, que podía variar de 0 (buen estado clínico) a 10 (peor estado clínico)³.

- Historia clínica del paciente

3.6. Procedimiento

a) Recolección de datos

- La recolección de datos se realizó mediante el uso del formato de ficha de recolección de datos generales (Anexo 1). Los pacientes fueron identificados a través de la historia clínica, y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión a fin de obtener la población del estudio.
- De las fichas de recolección de datos y de anamnesis farmacológica, se evaluaron además los factores de riesgo para patógenos MDR, MRSA y mortalidad que presentaban los pacientes según las guías internacionales de referencia^{15,16}, los cuales fueron expuestos en una tabla para su análisis (Anexo 7).

b) Identificación de las clases y antibióticos más utilizados

- De la ficha de anamnesis farmacológica, se tomaron los medicamentos que figuraban en la hoja farmacoterapéutica de la historia clínica; y entre ellos, se obtuvieron los antibióticos que el paciente recibió para el tratamiento.
- Una vez obtenidos los antibióticos, fueron clasificados y ordenados en base a la frecuencia de uso. Los datos fueron colocados en tablas para identificar las clases y los antibióticos que se utilizaron mayormente en UCI¹².

c) Seguimiento de la terapia antibiótica

- Se realizó el seguimiento de la terapia antibiótica de forma diaria en la ficha de anamnesis farmacológica (anexo 2), registrando la información de la evolución clínica, hoja farmacoterapéutica y resultados laboratoriales.
- Para el seguimiento del progreso clínico del paciente, se utilizó el CPIS score (escala clínica de la infección pulmonar, anexo 3) modificado por

Luna y col³.

- Se consultó con los médicos intensivistas para obtener los datos que requiriesen el criterio del médico encargado.
- Se obtuvieron los puntajes de CPIS del paciente al inicio de la terapia antibiótica empírica (CPIS inicial; CPIS₀) y al día 4 (CPIS final; CPIS_F), considerándose como efectivo el tratamiento si es que la diferencia entre CPIS_F y CPIS₀ era menor a 0¹².
- Se continuó el seguimiento hasta el día 4, hasta que se modificase la terapia del paciente en base a resultados de antibiograma, o hasta que se hicieran modificaciones en la terapia debido a la evolución clínica del mismo¹².

Variación de puntaje CPIS (Δ CPIS) = CPIS_F - CPIS₀

- Efectivo: si Δ CPIS < 0
- No efectivo: si Δ CPIS \geq 0

d) Efectividad de los tipos de esquemas de terapia antibiótica empírica

- Se clasificaron los esquemas según la cantidad de antibióticos: monoterapia (1 antibiótico), terapia doble (2 antibióticos) y terapia triple (3 antibióticos).
- Se obtuvo la efectividad de la terapia antibiótica empírica de los pacientes mediante la variación del puntaje CPIS (Δ CPIS) de los pacientes que recibieron cada tipo de esquema.

e) Efectividad de la terapia antibiótica empírica total

- Se obtuvo la efectividad de la terapia antibiótica empírica total mediante las variaciones del CPIS de todos los pacientes (Δ CPIS).
- Se dividieron a los pacientes según tipo en NIH y NAV, para obtener el número de pacientes con esquema efectivo y el porcentaje de efectividad total.

f) Efectividad de la terapia empírica *de novo* y de rotación

- La efectividad de la terapia empírica *de novo* fue determinada por la diferencia entre los puntajes CPIS_F y CPIS₀ de los pacientes que ingresaban y recibían por primera vez, durante su hospitalización, tratamiento para NIH/NAV por parte de la UCI.
- La efectividad de la terapia empírica de rotación en UCI fue determinada por la diferencia entre los puntajes CPIS_F y CPIS₀ de los pacientes que habían recibido tratamiento para NIH y cuyos esquemas fueron rotados o modificados por los médicos del servicio de UCI.
- Adicionalmente, basados en la fecha de ingreso a la UCIG, se clasificó a los pacientes como “EO” (early-onset) y “LO” (late-onset) para analizar la efectividad obtenida.
- Se colocaron y expusieron, además, en tablas los resultados de los pacientes en los que se haya detectado una cepa bacteriana y sus respectivos antibiogramas.
- Nota: Cabe resaltar que el CPIS score no fue utilizado aquí como una herramienta de diagnóstico, sino como una herramienta para evaluar el progreso clínico del paciente^{3, 11, 4}.

3.7. Análisis de datos

- Se obtuvieron y tabularon los datos de frecuencia de uso de antibióticos utilizando el programa Excel 2013.
- Se procedió al análisis estadístico utilizando la prueba de signos de Wilcoxon utilizando el software IBM SPSS versión 25; sobre los puntajes CPIS₀ y CPIS_F con el objetivo de determinar si la variación de los puntajes fue o no significativa y, por ende, hubo o no cambio en la condición clínica del paciente.
- Los porcentajes de efectividad en los grupos se calcularon relacionando los pacientes con esquemas efectivos con el total de pacientes de cada grupo.

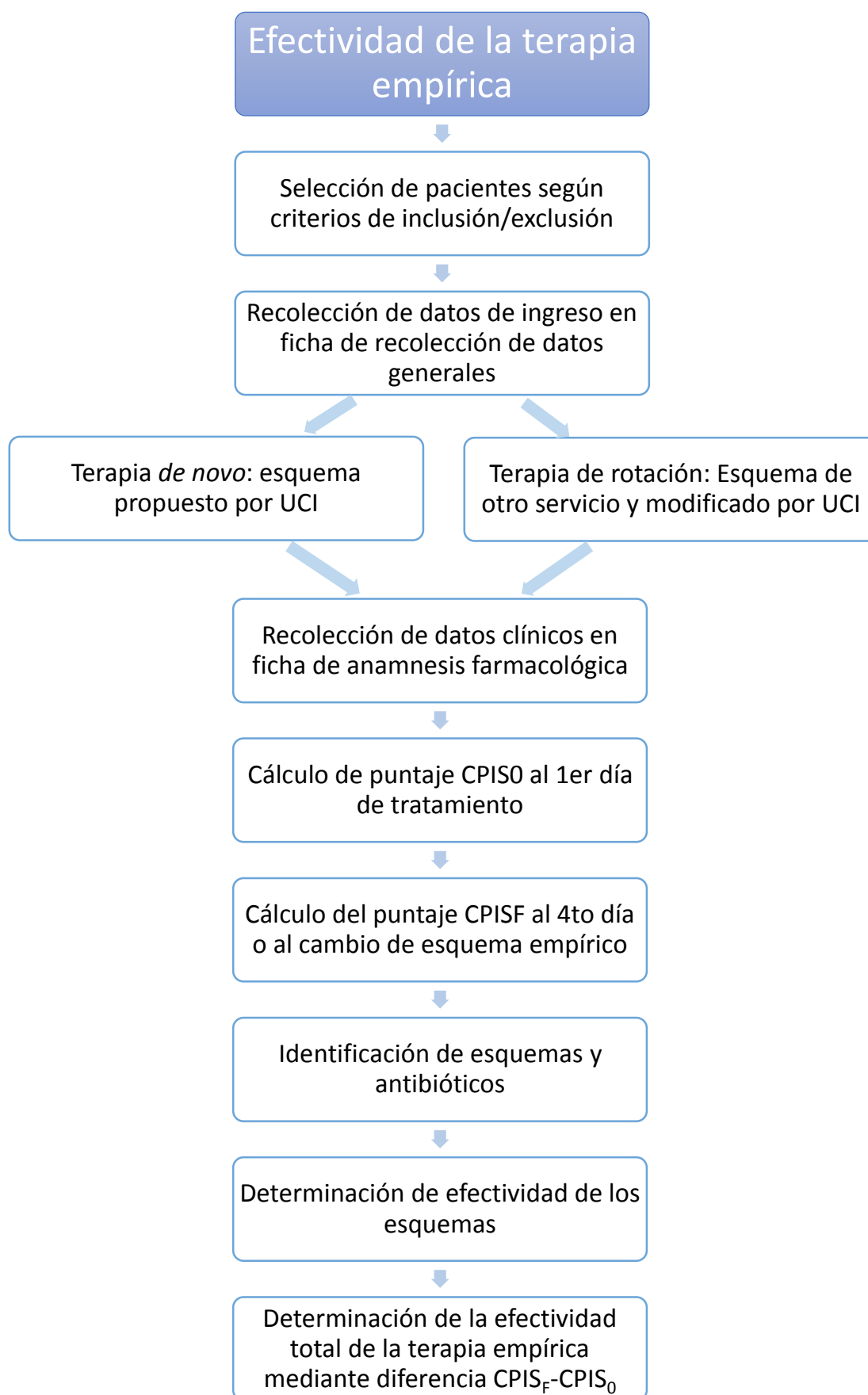


Figura 4: FLUJOGRAMA DE PROCESOS DE LA PARTE EXPERIMENTAL

4. RESULTADOS

Tabla 5. Distribución por género y edades de los pacientes de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017

Edad	Masculino	Femenino	Total	Frecuencia (%)
<40	0	1	1	4.5
40-60	4	2	6	27.3
>60	9	6	15	68.2
Total	13	9	22	100

La muestra del estudio estuvo conformada por veintidós pacientes, entre los que se encontraron nueve mujeres y trece varones. En la tabla 5 se describe que hubo siete pacientes menores de 60 años y quince pacientes mayores de 60. El promedio de edad fue de 67.77 ± 3.66 con edades que oscilaron entre 27 y 93. Se observó una mayor cantidad de pacientes mayores de 60 años, tanto entre varones como en mujeres.

Tabla 6. Diagnósticos de los pacientes al inicio del seguimiento de la terapia antibiótica empírica de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017

Diagnósticos	Cantidad	Frecuencia
	Total: 103	100%
Insuficiencia respiratoria aguda	18	17.48
Postoperados	8	7.77
Shock séptico	6	5.83
Sepsis pp respir.	5	4.85
ITU	5	4.85
Anemia	4	3.88
Sepsis pp no respiratorio	3	2.91
Cong. Pulmonar	3	2.91
Hipoalbuminemia	3	2.91
Falla renal aguda	3	2.91
Insuficiencia cardíaca congestiva	3	2.91
SDRA	3	2.91
Otros (27)	39	37.86

ITU: infección del tracto urinario; pp respir: punto de partida respiratorio; pp no respiratorio: punto de partida no respiratorio; Cong. Pulmonar: congestión pulmonar; SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo

Asimismo, se observa en la tabla 6 que se obtuvieron en total ciento tres diagnósticos distribuidos entre los veintidós pacientes, mostrándose los doce diagnósticos de mayor frecuencia, de los cuales la insuficiencia respiratoria aguda fue el diagnóstico que apareció con mayor frecuencia, con dieciocho pacientes (17.48%), seguido por los pacientes postoperados con ocho (7.77%). En la categoría otros, se engloban veintisiete diagnósticos diferentes, representando el 37.86% del total.

Tabla 7. Principales comorbilidades presentes en los pacientes de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017, cantidad y frecuencia

Comorbilidad	Cantidad	Frecuencia (%)
HTA	11	26.19
DM 2	8	19.05
ERC	4	9.52
Fibrosis pulmonar	3	7.14
Asma	2	4.76
Otros	14	33.33
Total	42	100

HTA: hipertensión arterial; DM 2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica.

Se obtuvieron los datos de las comorbilidades y antecedentes patológicos de los pacientes. En la tabla 7 se puede apreciar que las principales comorbilidades fueron las patologías cardiovasculares (HTA), metabólicas (DM2) y renales (ERC). La HTA se encontró en once pacientes (26.19%), seguida por la diabetes mellitus tipo 2 con ocho (19.05%), y finalmente la ERC en cuatro pacientes (9.52%).

Tabla 8. Microorganismos gramnegativos aislados de los pacientes de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017

Paciente	2	3	4	5	6	10	13	16	17
Microorganismo	<i>Acinetobacter baumanii</i>	<i>Acinetobacter baumanii</i>	<i>Acinetobacter baumanii</i>	<i>Acinetobacter baumanii</i>	<i>Acinetobacter baumanii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ampicilina	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Cefazolina	R	R	R	R	R	R	R	-	R
Cefepime	R	R	R	R	R	S	R	S	S
Imipenem	R	R	R	R	R	R	S	S	S
Amikacina	I	I	S	S	R	S	S	S	S
Tobramicina	S	S	S	S	R	S	R	S	S
Moxifloxacino	R	R	R	R	R	S	R	S	S
Nitrofurantoina	R	R	R	R	R	R	I	I	R
Ampicilina/sulbactam	R	R	R	R	I	R	R	S	R
Ceftriaxona	R	R	R	R	R	R	R	S	R
Aztreonam	R	R	R	R	R	S	R	S	R
Meropenem	R	R	R	R	R	I	S	S	S
Gentamicina	S	S	S	S	S	S	R	S	S
Ciprofloxacino	R	R	R	R	R	S	R	S	S
Tigeciclina	S	S	S	S	S	R	S	S	R
TMP/SMX	S	S	S	S	R	R	R	S	R
Ertapenem							S	S	
BLEE							Pos	Neg	

R: resistente; S: sensible; I: intermedio; BLEE: β -lactamasa de espectro extendido; Pos: positivo; Neg: negativo.

Se observa en la tabla 8 los resultados de cultivos y antibiograma. Solo en diez pacientes se aisló un germen en los cultivos para evaluar su sensibilidad. Se encontró una gran incidencia de patógenos gramnegativos (nueve cepas aisladas), encontrándose una predominancia del germen *Acinetobacter baumanii*, hallado en cinco pacientes, seguido por *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, ambos con dos cepas aisladas. La mayoría de las cepas serían catalogadas como MDR de acuerdo a la definición planteada por el CDC y el ECDC^{35,36}.

Tabla 9. Microorganismo grampositivo aislado de un paciente de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017.

Paciente 9: <i>Staphylococcus aureus</i>			
Antibiótico	Perfil de resistencia	Antibiótico	Perfil de resistencia
Oxacilina	R	Bencilpenicilina	R
Ciprofloxacino	R	Gentamicina	R
Moxifloxacino	R	Levofloxacino	R
Eritromicina	R	Clindamicina	R
Quinupristina/d alfopristina	S	Linezolid	S
Vancomicina	S	Tetraciclina	S
Tigeciclina	S	Nitrofurantoína	S
Rifampicina	S	TMP/SMX	S
Resist.			
Inducible a Clindamicina	Negativo	β-lactamasa	Negativo

R: resistente; S: sensible; I: intermedio; BLEE: β-lactámicos.

En tanto, la tabla 9 muestra la única cepa grampositiva hallada en un paciente. Esta cepa correspondía a *Staphylococcus aureus*; y dada su resistencia a todos los β-lactámicos y, en particular, a la oxacilina, se trataría de una cepa de MRSA^{37,38}.

Tabla 10. Frecuencia de factores de riesgo para MDR, MRSA y MORT de los pacientes según tipo de neumonía y de esquema de los pacientes de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017.

Neumonía	Tipo Esq.	rMDR		rMRSA		rMORT	
		N=22	100%	N=21	100%	N=8	100%
NIH	Monoterapia	6	27.3	5	26.3	1	12.5
	T. Doble	6	27.3	6	26.3	4	50.0
	T. Triple	0	0	0	0	0	0
NAV	Monoterapia	1	4.5	1	5.3	0	0
	T. Doble	8	36.4	8	36.8	2	25.0
	T. Triple	1	4.5	1	5.3	1	12.5

rMDR: riesgo de presentar patógeno multidrogorresistente; rMRSA: riesgo de presentar *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA); rMORT: alto riesgo de mortalidad

Adicionalmente, se obtuvo la frecuencia de pacientes con factores de riesgo para patógenos multidrogorresistentes (MDR), *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) y alta mortalidad tanto para pacientes con NIH como con NAV, como se representa en la tabla 10. Se observa que hubo una cantidad de pacientes ligeramente mayor con todos los factores de riesgo en NIH que en NAV (12 vs 10 en fMDR; 11 vs 10 en fMRSA; 5 vs 3 en hMORT), aunque los pacientes con NAV representaron mayor cantidad en el grupo de terapia doble con factores de riesgo para patógenos MDR y MRSA. Los factores de riesgo para patógenos MDR, MRSA y alto riesgo de mortalidad son detallados en el anexo 7.

Tabla 11. Clases de antibióticos según frecuencia de uso en los pacientes de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017.

Clase	Antibiótico	Cantidad	Frecuencia (%)
Carbapenems	MRP	9	23.68
	IMP	9	23.68
Ureidopenicilinas	PP/TZ	4	10.53
Glicopéptidos	VCM	8	21.05
Oxazolidinonas	LNZ	4	10.53
Aminoglucósidos	AMK	3	7.89
Quinolonas	LVX	1	2.63
TOTAL		38	100.00

Durante el periodo de estudio se utilizaron siete antibióticos distintos de seis clases diferentes, como se muestra en la tabla 11. La clase de antibióticos más utilizada fue la de los carbapenems (dieciocho esquemas), seguida de glicopéptidos, usados en ocho ocasiones; continúan ureidopenicilinas y oxazolidinonas, ambas con cuatro; los aminoglucósidos en tres esquemas; y finalmente las quinolonas, en un solo paciente. En cuanto a los antibióticos, tanto MRP como IMP fueron utilizados en nueve esquemas cada uno, prosiguiendo con la VCM en ocho esquemas; PP/TZ y LNZ en cuatro esquemas cada uno; AMK en tres esquemas y el LVX en solo un esquema comprendido.

Tabla 12. Tipos de esquemas antibióticos, frecuencia y efectividad en los pacientes de la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017.

Tipo de esquemas	No. Pacientes por esquema		No. Pacientes con esquemas efectivos	
	N	%	N	Efect %
	22	100%	14	63.64%
Monoterapia	7	31.8	5	71.43
Terapia doble	14	63.63	8	57.14
Terapia triple	1	4.5	1	100.00

La tabla 12 muestra la efectividad según cada tipo de esquema: monoterapia (1 antibiótico), terapia doble (2 antibióticos) o terapia triple (3 antibióticos). El esquema más utilizado fue el de terapia doble, con catorce pacientes, seguido por la monoterapia con siete, y finalmente la terapia triple, con un solo paciente. La monoterapia demostró ser más efectiva, con cinco de siete pacientes (71.43%); mientras que la terapia doble lo fue en ocho de catorce pacientes (57.14%); por último, la terapia triple fue administrada solo en una ocasión, en la que fue efectiva (100%).

Tabla 13. Efectividad de los antibióticos en los esquemas de monoterapia

Antibiótico	Efectivo	No efectivo	Total	Efectividad %
PP/TZ	0	1	1	0.00
MRP	3	1	4	75.00
IMP	2	0	2	100.00
Total	5	2	7	71.43

La monoterapia fue efectiva en cinco de siete pacientes que recibieron (71.43%) (Tabla 13). Los antibióticos administrados como monoterapia fueron PP/TZ, MRP e IMP. El fármaco más efectivo fue el IMP, administrado y efectivo en dos pacientes (100% efectivo). Muy de cerca en porcentaje, el MRP fue efectivo en tres de los cuatro pacientes que lo recibieron (75%). PP/TZ fue administrada en solo un paciente, en el cual no fue efectivo y requirió su rotación.

Tabla 14. Características de los pacientes que recibieron monoterapia

Pte.	Esquema	NIH/NAV	rMDR	rMRSA	rMORT	COND	Resultado
6	MRP	NIH	Si	Si	H	ERC	N
9	MRP	NIH	Si	No	L		E
10	MRP	NIH	Si	Si	L		E
12	MRP	NIH	Si	Si	L		E
16	IMP	NIH	Si	Si	L		E
17	PP/TZ	NIH	Si	Si	L		N
22	IMP	NAV	Si	Si	L	ERC	E

Pte: paciente; NIH: neumonía intrahospitalaria; NAV: neumonía asociada a ventilador mecánico; rMDR: factores de riesgo para patógenos multidrogoresistentes; rMRSA: factores de riesgo para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; rMORT: riesgo de alta mortalidad; COND: patología o condición resaltante para el tratamiento; H: alto riesgo; L: bajo riesgo; ERC: enfermedad renal crónica; Shock: shock séptico; E: efectivo; N: no efectivo.

En lo que respecta a las características de cada paciente, se observó que todos ellos presentaron factores de riesgo para patógenos MDR, y seis de siete pacientes tuvieron factores de riesgo para MRSA. En tanto, un paciente tuvo alto riesgo de mortalidad, mientras que dos pacientes presentaron como condición resaltante ERC. Todos estos resultados son expuestos en la tabla 14.

Tabla 15. Efectividad de esquemas de terapia doble

Terapia doble	Efectivo	No efectivo	Total	Efectividad (%)
PP/TZ-AMK	1	2	3	33.33
MRP-VCM	3	0	3	100.00
MRP-LNZ	1	1	2	50.00
IMP-VCM	3	2	5	60.00
IMP-LNZ	0	1	1	0.00
Total	8	6	14	57.14

La tabla 15 muestra los resultados respecto a la efectividad de la terapia doble. Se utilizaron cinco esquemas diferentes en catorce pacientes, con ocho pacientes en los que fueron efectivos (57.14%). El esquema más efectivo fue MRP-VCM, efectivo en los tres pacientes que lo recibieron (100%); seguido de IMP-VCM, con tres esquemas efectivos de cinco (60%). El tercer esquema fue MRP-LNZ, efectivo en uno de dos pacientes (50%); PP/TZ-AMK efectivo en uno

de tres esquemas (33.3%); siendo el último esquema el IMP-LNZ, inefectivo en el único paciente que tuvo (0%).

Tabla 16. Características de los pacientes que recibieron terapia doble

Pte.	Esquema	NIH/NAV	rMDR	rMRSA	rMORT	COND	Resultado
1	MRP-VCM	NAV	Si	Si	L		E
2	PP/TZ-AMK	NAV	Si	Si	L		N
3	PP/TZ-AMK	NAV	Si	Si	L		E
4	IMP-VCM	NAV	Si	Si	L		E
5	PP/TZ-AMK	NAV	Si	Si	L		N
7	IMP-VCM	NIH	Si	Si	H	Shock	N
8	MRP-VCM	NIH	Si	Si	L		E
11	MRP-VCM	NAV	Si	Si	H	Shock	E
13	MRP-LNZ	NIH	Si	Si	H	Shock	E
14	IMP-VCM	NAV	Si	Si	H	Shock	E
15	MRP-LNZ	NIH	Si	Si	H	ERC	N
18	IMP-LNZ	NAV	Si	Si	L	ERC	N
19	IMP-VCM	NIH	Si	Si	L		E
21	IMP-VCM	NIH	Si	Si	H	Shock	N

Pte: paciente; NIH: neumonía intrahospitalaria; NAV: neumonía asociada a ventilador mecánico; rMDR: factores de riesgo para patógenos multidrogorresistentes; rMRSA: factores de riesgo para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; rMORT: riesgo de alta mortalidad; COND: patología o condición resaltante para el tratamiento; H: alto riesgo; L: bajo riesgo; ERC: enfermedad renal crónica; Shock: shock séptico; E: efectivo; N: no efectivo.

En la tabla 16 se observa que seis pacientes presentaron NIH y ocho NAV. Los catorce pacientes presentaron factores de riesgo para MDR y riesgo para MRSA. Seis pacientes presentaron alto riesgo de mortalidad, además que siete pacientes presentaron alguna condición resaltante como shock séptico (5) o enfermedad renal crónica (2).

Tabla 17. Efectividad de esquemas de terapia triple

Terapia triple	Efectivo	No efectivo	Total	Efectividad (%)
IMP-LIN-LVX	1	0	1	100.00

Tabla 18. Características de los pacientes que recibieron terapia triple

Pte.	Esquema	NIH/NAV	rMDR	rMRSA	rMORT	COND	Resultado
20	IMP-LNZ-LVX	NAV	Si	Si	H	Shock	E

Pte: paciente; NIH: neumonía intrahospitalaria; NAV: neumonía asociada a ventilador mecánico; rMDR: factores de riesgo para patógenos multidrogosresistentes; rMRSA: factores de riesgo para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; rMORT: riesgo de alta mortalidad; COND: patología o condición resaltante para el tratamiento; H: alto riesgo; L: bajo riesgo; ERC: enfermedad renal crónica; Shock: shock séptico; E: efectivo; N: no efectivo.

El único esquema de terapia triple, conformado por IMP-LNZ-LVX, fue administrado en un único paciente, resultando efectivo de acuerdo al CPIS score al 4to día de haber iniciado el tratamiento, como se muestra en la tabla 17. En la tabla 18 se observan sus características, en las que el paciente presentó factores de riesgo para MRSA, MDR, elevada mortalidad y estuvo en shock al inicio de la terapia.

Tabla 19. Variaciones del puntaje CPIS obtenidos por paciente en la UCIG del Hospital Nacional PNP Luis N.Sáenz en el periodo Julio-Octubre 2017.

Pte.	CPIS₀	CPIS_F	ΔCPIS	Resultado
1	5	4	-1	E
2	4	4	0	N
3	3	2	-1	E
4	6	4	-2	E
5	6	6	0	N
6	3	6	3	N
7	6	6	0	N
8	6	4	-2	E
9	7	5	-2	E
10	3	2	-1	E
11	3	0	-3	E
12	4	3	-1	E
13	5	2	-3	E
14	3	1	-2	E
15	5	5	0	N
16	6	5	-1	E
17	5	5	0	N
18	6	6	0	N
19	4	3	-1	E
20	3	2	-1	E
21	3	3	0	N
22	4	0	-4	E

CPIS₀: CPIS score inicial, obtenido al primer día de tratamiento antibiótico; CPIS_F: CPIS score final, obtenido al 4to día de tratamiento antibiótico, o hasta que se cambie el tratamiento empírico inicial; ΔCPIS: variación del CPIS score obtenido de la diferencia CPIS_F - CPIS₀; E: efectivo; N: no efectivo

Se obtuvo el puntaje CPIS score diariamente desde el inicio hasta el 4to día de tratamiento en veintiún pacientes, mientras que en un caso (paciente 9), se tomó el CPIS score hasta el tercer día de iniciado el tratamiento debido a la llegada del cultivo que motivó el cambio de terapia. El promedio de CPIS₀ fue de 4.55 ± 0.28 , mientras que el promedio de CPIS_F fue 3.55 ± 0.4 . La media de ΔCPIS en los pacientes fue de 1.27 ± 0.26 , siendo la variación mayor de 4 unidades (-4) y la variación mínima 0 (no variación del CPIS score). Los resultados se exponen en la tabla 19.

Tabla 20. Efectividad del tratamiento empírico total

Tipo	Efectivo	No efectivo	Total	Efectividad (%)
NIH	7	5	12	58.33
NAV	7	3	10	70.00

Análisis estadístico de prueba – Total ^a	
	CPISF - CPIS0
Z	-2,708 ^b
Valor de <i>p</i>	,007
a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon	
b. Se basa en rangos positivos.	

Análisis estadístico - NIH ^a		Análisis estadístico - NAV ^a	
	CPISF - CPIS0		CPISF - CPIS0
Z	-1,492 ^b	Z	-2,388 ^b
Valor de <i>p</i>	,136	Valor de <i>p</i>	,017
a. Prueba de rangos de Wilcoxon		a. Prueba de rangos de Wilcoxon	
b. Se basa en rangos positivos.		b. Se basa en rangos positivos.	

En la tabla 20 se observa que hubo un total de veintidós pacientes, de los cuales catorce el tratamiento antibiótico establecido por la UCI fue efectivo (mejoraron el puntaje CPIS final con respecto al inicial). Ésto equivale al 63.64% de efectividad (figura 5). En cuanto al tipo, doce pacientes presentaron NIH, siendo siete de ellos efectivos (58.33%), con un valor de *p* de 0.136 en la prueba de Wilcoxon en sus variaciones de CPIS score, lo que no sería significativo ($p < 0.05$); en tanto que diez pacientes presentaron NAV, con siete pacientes respondiendo al tratamiento (70%) y un valor de *p* de 0.01, que sí sería significativo para la prueba.

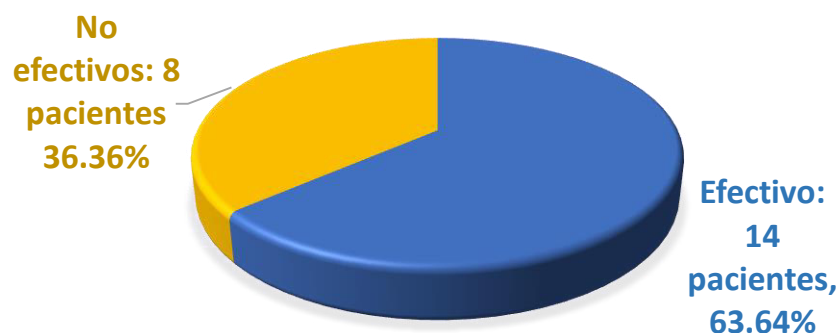


Figura 5: Efectividad total de tratamiento.

Tabla 21: Efectividad del tratamiento según esquema establecido por UCI

Tipo	Efectivo	No efectivo	Total	Efectividad %
<i>De novo</i>	3	3	6	50.00
Rotación	11	5	16	68.75

Análisis estadístico - Terapia <i>de novo</i> ^a		Análisis estadístico– Terapia de rotación ^a	
	CPISF – CPIS0		CPISF – CPIS0
Z	-1,633 ^b	Z	-2,226 ^b
Valor de <i>p</i>	,102	Valor de <i>p</i>	,026
a. Prueba de rangos de Wilcoxon		a. Prueba de rangos de Wilcoxon	
b. Se basa en rangos positivos.		b. Se basa en rangos positivos.	

Del total, en la UCI se estableció el tratamiento inicial en seis pacientes (*novo*), de los cuales tres mejoraron el CPIS score (50% de efectividad) con un valor de $p = 0.102$ en la prueba de Wilcoxon para las variaciones del CPIS score, el cual no fue significativo; en tanto que de dieciséis pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico previo, el que fue cambiado en UCI (rotación), en once el tratamiento fue efectivo (68.75%), con un valor $p = 0.026$, que fue significativo. Estos resultados son expuestos en la tabla 21.

Tabla 22. Características de los pacientes con terapia *de novo*

Pte.	Tipo	EO- LO	Esquema	rMDR	rMRSA	rMORT	RESULT
2	NAV	LO	PP/TZ- AMK	Si	Si	L	N
7	NIH	EO	IMP-VCM	Si	Si	H	N
10	NIH	EO	MRP	Si	Si	L	E
12	NIH	LO	MRP	Si	Si	L	E
17	NIH	LO	PP/TZ	Si	Si	L	N
22	NAV	EO	IMP	Si	Si	L	E

Pte: paciente; NIH: neumonía intrahospitalaria; NAV: neumonía asociada a ventilador mecánico; EO: de inicio temprano (early-onset); LO: de inicio tardío (late-onset); rMDR: factores de riesgo para patógenos multidrogasresistentes; rMRSA: factores de riesgo para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; rMORT: riesgo de mortalidad; H: alto riesgo; L: bajo riesgo; E: efectivo; N: no efectivo.

En la tabla 22, se exponen las características de los pacientes con terapia *de novo*. Hubo un total de seis pacientes, siendo cuatro NIH y dos NAV, siendo efectivos tres esquemas. Cuatro recibieron tratamiento con monoterapia, uno con terapia doble y uno con terapia triple. Todos los pacientes presentaron factores de riesgo para MDR y MRSA. Además, uno de ellos presentó alto riesgo de mortalidad.

Tabla 23. Características de los pacientes con terapia de rotación

Pte.	Tipo	EO-LO	Esquema	rMDR	rMRSA	rMORT	RESULT
1	NAV	EO	MRP-VCM	Si	Si	L	E
3	NAV	LO	PP/TZ-AMK	Si	Si	L	E
4	NAV	LO	IMP-VCM	Si	Si	L	E
5	NAV	LO	PP/TZ-AMK	Si	Si	L	N
6	NIH	EO	MRP	Si	Si	H	N
8	NIH	EO	MRP-VCM	Si	Si	L	E
9	NIH	EO	MRP	Si	No	L	E
11	NAV	EO	MRP-VCM	Si	Si	H	E
13	NIH	EO	MRP-LNZ	Si	Si	H	E
14	NAV	EO	IMP-VCM	Si	Si	H	E
15	NIH	EO	MRP-LNZ	Si	Si	H	N
16	NIH	LO	IMP	Si	Si	L	E
18	NAV	LO	IMP-LNZ	Si	Si	L	N
19	NIH	EO	IMP-VCM	Si	Si	L	E
20	NAV	EO	IMP-LNZ-LVX	Si	Si	H	E
21	NIH	EO	IMP-VCM	Si	Si	H	N

Pte: paciente; NIH: neumonía intrahospitalaria; NAV: neumonía asociada a ventilador mecánico; EO: de inicio temprano (early-onset); LO: de inicio tardío (late-onset); rMDR: factores de riesgo para patógenos multidrogorresistentes; rMRSA: factores de riesgo para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; rMORT: riesgo de mortalidad; H: alto riesgo; L: bajo riesgo; E: efectivo; N: no efectivo.

En tanto, en la tabla 23 se aprecian las características de los pacientes con terapia de rotación. De los dieciséis pacientes, ocho fueron NIH y ocho NAV, con once esquemas efectivos y cinco no efectivos. Tres pacientes recibieron monoterapia, doce fueron tratados con terapia doble y uno con terapia triple. Además, todos presentaron factores de riesgo para MDR, quince presentaron riesgo de MRSA y siete presentaron alto riesgo de mortalidad.

5. DISCUSIÓN

Del total de 22 pacientes, se observó que la mayoría (15 pacientes, 68.2%) fueron pacientes adultos mayores, mientras que 6 estuvieron entre los 40 y 60 años, y solo 1 paciente fue menor de 40 años. Otros estudios encuentran resultados diferentes: Blot y col. realizaron un análisis secundario sobre la base de datos del proyecto EU-VAP/CAP, un estudio prospectivo en 27 UCIs de Europa, obteniéndose que la mayor incidencia de NAV se presentó en pacientes más jóvenes en lugar de los mayores, los cuales estaban más relacionados con alta mortalidad³⁹. Similar resultado obtuvo Dananché y col., quien en un estudio multicéntrico incluyendo 256 UCIs en Francia, encontró mayor incidencia de NAV en pacientes jóvenes (18-64 años) que en pacientes mayores (65-75 y 75 a +)⁴⁰. No obstante, Fortaleza y col. encontraron en su estudio realizado en un hospital docente de Brasil, que la edad resultó ser un factor de riesgo significativo para NIH, señalando que, aunque algunos autores relacionan esto más con comorbilidades o mayor tiempo de hospitalización que con la edad cronológica *per se*, igualmente esta última representa un factor de riesgo independiente⁴¹.

En cuanto al género, se observó que la mayoría fueron varones con 13 pacientes. Este resultado concuerda con el trabajo de Shabbir Ali y col. que encontraron en un estudio retrospectivo en un hospital de Qatar, que las mujeres desarrollaron menos episodios de NAV (19.8% vs 80.2%), pero experimentaron mayor mortalidad que los varones (42.9% vs 18.8%, estadísticamente significativo)⁴²; del mismo modo que Gadani y col. encontraron que, de 100 pacientes, el 62% fueron varones, y el 38% mujeres⁴³; y que Sharpe y col., quienes atribuyeron la mayor mortalidad de pacientes mujeres al tipo de neumonía que adquirían, entre las que mencionaba episodios múltiples de NAV, NAV por microorganismos MDR, terapia empírica inadecuada, NAV poli microbianas y NAV por microorganismos nosocomiales⁴⁴.

En lo referido a diagnósticos y comorbilidades, Gianakis y col. realizaron un estudio retrospectivo sobre factores de riesgo para NAV en pacientes críticos traumatizados con y sin lesión cerebral. En sus conclusiones, indican que pacientes traumatizados con lesión cerebral estarían en mayor riesgo de presentar NAV que aquellos sin lesión cerebral, además de que factores como edad y lugar de intubación podrían influir igualmente⁴⁵. En cuanto a

comorbilidades, Shabbir Ali y col. encontraron a la HTA como la comorbilidad de mayor incidencia en su estudio de 2016, además que esta, junto con DM2, EPOC y la presencia de >1 comorbilidad fueron asociados a mayor mortalidad⁴². Buczko y col. examinaron la data de hospitales de larga estancia del seguro Medicare en el año 2009, encontrando que en 13759 pacientes, la EPOC fue la comorbilidad más frecuente, seguida por la ICC, HTA, DM2 y falla renal⁴⁶. Estos resultados concuerdan con lo encontrado en nuestro estudio, en el que la HTA, DM2 y la ERC aparecieron como comorbilidades más comunes.

Se utilizaron un total de 7 antibióticos de 6 distintas clases. Para un mejor entendimiento, los antibióticos fueron divididos en 2 categorías, dependiendo del espectro y de su función dentro del esquema de terapia antibiótica, siguiendo lo señalado en la guía de referencia para tratamiento usada, siendo así divididos en antibióticos para **gramnegativos**, y para **grampositivos complicados (MRSA)**^{15,16}.

La clase más utilizada en la cobertura para microorganismos **gramnegativos** fue la de carbapenems, presente en 18 oportunidades; mientras que las ureidopenicilinas (β -lactámicos, al igual que los carbapenems) aparecieron en 4 ocasiones. En lo referido a carbapenems, tanto MRP como IMP se utilizaron en 9 pacientes cada uno. No ha habido estudios que establezcan alguna ventaja de un carbapenem sobre otro, mientras que en las guías de tratamiento se señala a ambos como alternativas sin favorecer a alguno; en tanto que algunos estudios si encuentran resultados favorables para este grupo de antibióticos en términos de efectividad con respecto a otras clases⁴⁷. Le siguen los aminoglucósidos con la AMK, presente en 3 ocasiones; para terminar con las quinolonas, representadas por el LVX, en solo una ocasión. Cabe señalar que la bibliografía indica a los antibióticos β -lactámicos como parte principal del esquema, funcionando los demás antibióticos como “adjuntos” a la terapia; considerando incluso que aquellos como la AMK no deberían administrarse como monoterapia empírica en pacientes con NIH/NAV en caso de tenerse algún otro antibiótico con mejor espectro para gramnegativos^{15,16,47,48}. Esto último se apoya en estudios que mencionan que la monoterapia estaba más relacionada a la aparición de resistencia bacteriana que la terapia combinada, y en donde los

aminoglucósidos parecían estar más relacionados que otras clases (como los β -lactámicos) a la aparición de resistencia⁴⁹.

En lo que respecta a cobertura de **grampositivos complicados (MRSA)**, se utilizaron 2 clases de antibióticos: glicopéptidos, representados por la VCM; y oxazolidinonas con LNZ. La VCM fue prescrita en 8 ocasiones, siendo efectiva en 6 pacientes, en tanto que el LNZ se prescribió en 4 pacientes, con 2 pacientes respondiendo. Las guías de referencia señalan que tanto VCM como LNZ son indicados en caso de MRSA, sin hacer distinción de una por sobre otra opción^{15,16}. No obstante, hay estudios que evidencian ciertas ventajas que brinda el segundo. La VCM pertenece a la clase de los glicopéptidos, siendo el tratamiento más utilizado en la práctica clínica diaria para infecciones por MRSA. No obstante, para el tratamiento de enfermedades pulmonares como NIH/NAV, se observan ciertos aspectos no favorables por parte de este fármaco: lenta acción bactericida, pobre penetración en el tejido pulmonar, el incremento cada vez mayor de cepas tolerantes y MRSA, y la nefrotoxicidad son algunas de las desventajas que presenta este fármaco⁵⁰, y por lo cual es necesario contar con alternativas para el tratamiento de infecciones por grampositivos resistentes. El LNZ, por otra parte, pertenece a las oxazolidinonas, contando también con la indicación aprobada para infecciones producidas por MRSA y grampositivos complicados. Entre las ventajas que posee, es que presenta una mejor penetración al espacio pulmonar a diferencia de la VCM, alcanzando el líquido intersticial respiratorio, razón por la cual es efectivo para infecciones de vías respiratorias bajas^{50,51}. Otra ventaja que presenta el LNZ por sobre la VCM es el mejor perfil de seguridad, no presentando nefrotoxicidad ni requiriendo a priori ajuste de dosis para los pacientes con ERC hasta moderada (aunque igual se recomienda su monitorización)⁵².

No obstante, a pesar de las ventajas que el LNZ presenta, la VCM aún resultó ser el fármaco más utilizado para cobertura de MRSA y grampositivos complicados en el servicio de UCI. Una de las razones principales que brindaron los médicos fue el menor costo de esta a comparación de LNZ, dejándolo solo para infecciones severas complicadas y principalmente en casos de pacientes con ERC.

Según encuestas que se han realizado con el fin de obtener los porcentajes de incidencia de MRSA en los distintos países de América Latina, el

MRSA se presenta por lo general en más del 50% de incidencia de infecciones nosocomiales⁵³. En nuestro país se llegó a estimar en una prevalencia de 80% de aislamientos, de acuerdo a estudios regionales recogidos por Mejía y col⁵⁴. De ese modo, se observa una elevada incidencia en esta parte del continente, reportada por estudios^{54,55}. No obstante, la incidencia en cada centro hospitalario es diferente y se han encontrado incidencias menores en estudios nacionales de otros nosocomios¹⁴, además de que en el estudio microbiológico realizado en la UCI del hospital PNP no se encontró gran incidencia de MRSA, destacando la presencia de bacterias gramnegativas MDR, lo que podría indicar una baja presencia de MRSA en el servicio de UCI y que explicaría que en los esquemas se omitan en algunos casos cobertura MRSA, a pesar de contar con factores de riesgo¹³.

Sobre la **efectividad por esquemas**, de los 3 tipos de esquemas que se utilizaron, la terapia de doble cobertura antibiótica fue la que se usó en mayor cantidad, en 14 de los 22 pacientes incluidos en el estudio (63.64%), y siendo efectiva en 8 de ellos (57.14%).

La monoterapia fue utilizada en 7 pacientes, 5 de ellos respondiendo bien al tratamiento (71.43% de efectividad). La monoterapia en pacientes con NIH/NAV solo sería aplicable en un caso de acuerdo a las guías de tratamiento, tanto para pacientes con NIH como con NAV: pacientes con bajo riesgo de mortalidad, sin factores de riesgo para cepas MDR y sin factores de riesgo MRSA o que se encuentren en una UCI con <10% de cepas resistentes a antibióticos anti MRSA o antipseudomónicos aislados, todo esto de acuerdo a las guías de referencia, con lo que el tratamiento sería con un solo antibiótico coberturando bacterias gramnegativas y MSSA^{15,16,56}; lo que solo hubiera correspondido en 1 paciente que sí presentaba esas condiciones.

El fármaco que más se utilizó fue MRP (4), seguido por IMP (2) y PP/TZ (1). Los carbapenems son los fármacos de mayor uso en el arsenal antibiótico frente a infecciones severas y pacientes críticos, habiendo incluso estudios que los señalan con mejores tasas de curación, menor porcentaje de resistencia y la ventaja de coberturar bacterias ESBL a diferencia de los otros β -lactámicos, aunque no son más recomendados ni son puestos por sobre otros antibióticos en las guías de referencia y bibliografía reciente^{15,47,57}. Aún así, en la práctica

clínica siguen siendo preferidos en el tratamiento de patologías críticas, como sepsis y shock séptico, y se les considera de mayor rango y potencia en la clase de los β -lactámicos. En los 2 pacientes donde la terapia no fue efectiva, uno recibió MRP y el otro PP/TZ, este último es uno de los fármacos más utilizados en la práctica clínica, apareciendo como opción para el tratamiento de neumonías intrahospitalarias a dosis de 4.5 g cada 6h, si bien puede variar dependiendo del ajuste necesario por alteración de la función renal. No obstante, estudios recientes sugieren que no sería adecuado anteponerlos a los carbapenems en caso de infecciones por cepas ESBL⁵⁸. Se define por cepas ESBL a aquellas bacterias que produzcan β -lactamasas con espectro extendido, alcanzando a las cefalosporinas de 3ra. generación y monobactams⁵⁹. A pesar de que no se contaba con el cultivo al momento de iniciado el tratamiento (se aisló *Pseudomonas aeruginosa* MDR), la incidencia de cepas MDR encontradas en el estudio microbiológico realizado en la UCI del hospital durante el mes de Julio¹³, sumado a los factores de riesgo (uno de ellos tenía elevado riesgo de mortalidad), hubieran podido sugerir un tratamiento de antibióticos de mayor espectro y potencia como terapia empírica, como terapia doble o cobertura MRSA^{15,16}.

En el caso de terapia doble, se observaron 5 esquemas diferentes usados en 14 pacientes. En 8 de estos pacientes con cobertura doble, el tratamiento fue efectivo (57.14% de efectividad). Todos presentaron factores de riesgo MDR y MRSA, y 6 tuvieron alto riesgo de mortalidad; lo que explicaría la cobertura de amplio espectro a la mayoría de pacientes (11). Los 6 pacientes con esquemas inefectivos presentaron factores de riesgo MDR, MRSA y 3 con elevada mortalidad, aunque solo 4 recibieron cobertura MRSA, y los 2 restantes recibieron doble cobertura antipseudomónica. Las guías de tratamiento recomiendan que, en pacientes con riesgo de MRSA y alto riesgo de mortalidad, debería iniciarse un esquema de terapia triple, con 2 antipseudomónicos y 1 antiMRSA^{15,16}. No obstante, este esquema no se administró a ningún paciente de este grupo.

Los esquemas dobles más utilizados fueron aquellos que estaban compuestos por un carbapenem (meropenem, imipenem) + un glicopéptido (vancomicina), siendo también los más efectivos (6/8 efectivos, 75% efectividad). De los pacientes de este grupo, 7 tenían elevado riesgo de mortalidad y todos

presentaban factores de riesgo MDR/MRSA, por lo que la cobertura para microorganismos fue amplia, aunque no fue doble para gramnegativos como lo recomiendan las guías de referencia^{15,16}. El esquema IMP-VCM fue el más utilizado, en 5 pacientes (3 tratamientos fueron efectivos, 60%), seguido de MRP-VCM en 3 pacientes (todos los tratamientos fueron efectivos). El menos efectivo en términos porcentuales fue IMP-LNZ, en solo 1 paciente en el que el esquema fue inefectivo (0%); siguiéndole PP/TZ-AMK, administrado en 3 pacientes y siendo inefectivo en 2 de ellos (33.3%). Se puede observar que, de forma global, los tratamientos constituidos por un carbapenem (MRP, IMP) + un glicopéptido (VCM) presentaron mayor efectividad (6/8, 75%) que aquellos con diferente composición (2/6, 33%). Esto concuerda con los resultados obtenidos por otros estudios en donde los carbapenems demuestran ciertas ventajas con respecto a los demás antibióticos, entre las que se encuentran mayor tasa de curación y mejor cobertura contra cepas MDR y ESBL^{47,48,59}, en comparación con las otras alternativas terapéuticas que indican las guías de tratamiento de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y de la Sociedad Europea de Medicina Crítica^{15,16}.

Por otra parte, 2 de los 6 pacientes inefectivos tuvieron esquema PP/TZ-AMK, teniendo uno de ellos factores de riesgo para infección MDR, por lo que el tratamiento empírico inicial podría haberse evaluado mejor e iniciado con antibióticos de mayor espectro. Otros 2 pacientes de este grupo presentaron shock séptico al momento de iniciar el tratamiento, lo que aumentaba el riesgo de mortalidad y, en este caso, se recomienda un tratamiento con una cobertura de 2 antibióticos con actividad gramnegativa, algo que no se cumplió en estos 2 casos^{15,16}. Si bien 3 pacientes, también con shock séptico, recibieron igualmente cobertura con solo 1 antibiótico para gramnegativos y respondieron bien, eso no indicaría como medida de tratamiento de primera línea a tomarse en cuenta y debería seguirse lo señalado en las guías de tratamiento^{15,16}. En cuanto a la cobertura MRSA, todos los pacientes tuvieron factores de riesgo; aún así, solo 11 pacientes recibieron cobertura: 8 pacientes recibieron cobertura con VCM, y 3 pacientes con LNZ. Las guías indican que cualquiera de los dos, VCM o LNZ, son utilizados para la cobertura, aunque hay estudios que sugieren al LNZ como una opción más adecuada por su mayor efectividad y mejor perfil de seguridad^{50,51,52,60}. En nuestro estudio se encontraron resultados diferentes, con

LNZ dentro de esquemas que solo fueron efectivos en 1 de los 3 pacientes en los que se prescribió. No obstante, si se considera una mayor incidencia de patógenos gramnegativos y una baja incidencia de grampositivos en el ambiente de la UCI, de acuerdo al estudio microbiológico realizado en las instalaciones del servicio, y según los resultados de antibiograma posteriormente obtenidos, no se podría decir que VCM fue necesariamente superior a LNZ. En los cultivos obtenidos, 2 pacientes tuvieron cultivo positivo para *A. baumannii* MDR (ambos recibieron PP/TZ-AMK); una de las cepas presentaba sensibilidad intermedia a la AMK y la otra era sensible a AMK (ambas cepas sin información de sensibilidad para PP/TZ); lo que refuerza lo anteriormente mencionado de evaluar mejor los factores de riesgo del paciente para establecer la terapia empírica inicial.

En el caso de terapia triple, solo 1 paciente la recibió, teniendo la cobertura de IMP-LVX-LNZ. El paciente que recibió la terapia con este esquema presentaba ARDS, y se encontraba en shock séptico, por lo que la cobertura está acorde a lo establecido a las guías de tratamiento clínico, siendo el único paciente en recibir la terapia triple, si bien hubieron otros que también ameritaban recibir una cobertura similar^{15,16}.

En lo concerniente a la **terapia antibiótica empírica total**, en el estudio se obtuvo un porcentaje de efectividad del 63.64%, en 14 pacientes con tratamiento efectivo de 22 que se incluyeron. En la prueba estadística de wilcoxon, se obtuvo un valor de $p = 0.007$ para la variación de los puntajes CPIS (Δ CPIS), con variación media de 1.27 ± 0.26 . Luna y col. realizaron un trabajo utilizando un CPIS score simplificado para verificar su relación con la terapia y progreso clínico del paciente. Realizando mediciones en los 3 días previos, día de diagnóstico, y a los 3, 5 y 7 días posteriores al diagnóstico de NAV, concluyeron que en los pacientes que tenían una terapia antibiótica adecuada, el CPIS score tendía a disminuir del día de diagnóstico (6.3 ± 0.2), al día 3 y 5 de tratamiento (5.4 ± 0.3 y 4.8 ± 0.3), en comparación con aquellos con terapia antibiótica inadecuada (cuyo CPIS score no varió)³. Los resultados de Luna y col. son similares a los encontrados en el presente estudio en cuanto a variación del CPIS score.

En los pacientes con NIH, no hubo significancia en las variaciones de CPIS score (58.33% efectividad, $p = 0.136$), mientras que sí la hubo en los pacientes con NAV (70% efectividad, $p = 0.017$). La NAV es una complicación que afecta a los pacientes bajo VM, mencionada como una variación de la NIH que se produce luego de la intubación y puesta en VM, además de siempre ser referida como una entidad más complicada^{1,2,61}. A pesar de que la mayoría de estudios indican mayor complejidad para el tratamiento de pacientes con NAV que con NIH, en este estudio el tratamiento empírico de los pacientes con NAV resultó ser más efectivo. Entre las características observadas, se pudo apreciar que los pacientes con NAV recibieron en su mayoría cobertura de amplio espectro (9/10) a diferencia de aquellos con NIH (6/12); además de que 4 de los 5 pacientes con NIH con esquemas no efectivos presentaron shock séptico o ERC, lo que dificultaba aún más el manejo. Los estudios no diferencian efectividad entre una u otra entidad, pero sí recalcan su influencia en la disminución de morbilidad, disminución de la aparición de resistencia y disminución de la estancia hospitalaria, por lo que es necesario aumentar la investigación para optimizar el manejo de recursos y obtener mejores resultados clínicos^{1,2,61}.

Se han realizado estudios que determinan la efectividad del tratamiento antibiótico empírico, aunque estos se realizan de diferentes formas. Alvarez y col. realizaron un estudio multicéntrico de 1 año de duración para verificar la variación del tratamiento antibiótico empírico en neumonía adquirida en UCI, en el que incluyeron 490 pacientes de los cuales en 77 pacientes fue necesario modificar el tratamiento empírico inicial por un mal progreso clínico a las 72 horas (15.7%); lo que deja 84.3% de pacientes en los que no se modificó por este motivo. En nuestro estudio, se obtuvo 63.64% de efectividad, lo que se distancia de aquel valor. Esto se explicaría por el hecho de que, en ese 84.3%, se podían incluir pacientes con mal progreso clínico, pero cuyo motivo para el cambio de terapia pudo haber sido otro (microorganismo no cubierto, resistencia durante el tratamiento, otros), por lo que la efectividad real podría asemejarse a la nuestra⁵.

De los pacientes con esquemas de tratamiento no efectivos, 4 de los 8 presentaron alto riesgo de mortalidad, con 2 pacientes incluso en estado de shock séptico. Además, 20 pacientes presentaron comorbilidades de importancia, destacando las cardiovasculares, metabólicas y renales, presentes

en casi todos los pacientes en los que la terapia no fue efectiva. Existen estudios que señalan a las comorbilidades como factores de riesgo para fracaso del tratamiento. Gursel y col. realizaron un estudio de cohorte observacional prospectivo en una UCI para determinar los factores y predictores de fracaso de tratamiento de pacientes con NAV, concluyendo que las comorbilidades, pacientes severamente enfermos y pacientes linfocitopenicos están en mayor riesgo de fracaso de tratamiento⁶². En cuanto al shock séptico, por sí solo, aparece como criterio para considerar a un paciente “de alto riesgo de mortalidad” según las guías tanto europea como americana para el tratamiento de pacientes con NIH/NAV^{15,16}, además de tener un impacto importante tanto en el paciente como en los antibióticos, pues afecta aspectos farmacocinéticos importantes como el volumen de distribución (Vd) y el clearance (Cl), haciendo que ambos parámetros se alteren (puede generar tanto aumento como disminución del Cl, y aumento de Vd para determinadas drogas), lo que podría influir en el efecto de los antibióticos que se administran en situaciones críticas y comprometer su efectividad^{63,64}. En cuanto a la enfermedad renal, en pacientes con infecciones graves, como en los cuadros sépticos, se puede generar una lesión renal aguda (o crónica reagudizada, si hubiese como condición subyacente) que complica el manejo de antibióticos, lo que supone un reto mayor para poder establecer un tratamiento adecuado⁶⁵. Los pacientes con alto riesgo de padecer esta entidad son, entre otros, aquellos con enfermedad renal crónica, lo que entra en un ciclo sinérgico en el que la sepsis puede generar lesión aguda (que empeoraría la condición crónica previa del riñón), impidiendo una adecuada depuración con medicamentos^{65,66,67,68}. Es necesario resaltar a la enfermedad renal (tanto aguda como crónica), debido a que esta patología produce un cambio en la farmacocinética de los antibióticos, lo que aumentaba la probabilidad de brindar dosis inadecuadas y comprometer la efectividad del tratamiento.

En cuanto al tipo de **terapia antibiótica empírica según inicio del esquema por parte de UCI**, 6 pacientes iniciaron tratamiento para NIH/NAV en la misma UCI (terapia *de novo*), respondiendo bien al tratamiento 3 pacientes (50% de efectividad, $p=0.102$); mientras que a 16 pacientes se les cambió el tratamiento en la UCI (terapia de rotación), respondiendo 11 de ellos (68.75% de

efectividad, $p=0.026$). La clasificación de inicio temprano o “early-onset” (EO) y de inicio tardío o “late-onset” (LO) de la neumonía está basada en la cantidad de días que pasan entre el ingreso del paciente a un servicio complejo determinado (como UCI) y el inicio del cuadro infeccioso. Esta clasificación está enfocada principalmente para ayudar a estimar el riesgo de un paciente de que el cuadro infeccioso haya sido o no causado por un microorganismo MDR. Así, un paciente que haya desarrollado una neumonía en la UCI entre 1 y 4 días desde su ingreso al servicio es catalogado como neumonía EO, mientras que si la neumonía se produce a partir del 5to día en adelante, se cataloga como neumonía LO y está por ende en mayor riesgo de que patógenos MDR sean los responsables del cuadro infeccioso^{69,70}. Esta clasificación ha sido usada de forma global, y es mencionada en las guías de tratamiento para pacientes con NIH/NAV como factor a considerar para el establecimiento de la terapia empírica inicial^{1,15,16}. En el estudio, 2 de los 3 pacientes con tratamiento *de novo* efectivo tuvieron neumonías EO, mientras que 1 fue LO; y en los pacientes con tratamiento inefectivo, 2 fueron de LO y 1 EO. En el caso de los pacientes de esquemas de rotación, hubieron 8 neumonías EO y 3 neumonías LO en los pacientes que respondieron al tratamiento; mientras que en los pacientes cuyo tratamiento fue inefectivo, hubieron 3 neumonías EO y 2 LO. Restrepo y col. realizaron una cohorte retrospectivo, encontrando que, aunque los pacientes con LO obtuvieron mayor puntuación en la escala APACHE II que los pacientes EO, no hubo diferencia significativa en ningún otro parámetro o punto de corte del estudio; y entre las recomendaciones, figura el evaluar con más cautela las neumonías EO por el riesgo potencial de presentar microorganismos MDR^{70,71}. Vale la pena aclarar que en este estudio no se utiliza la escala APACHE II para evaluación, pero si se menciona la clasificación EO/LO.

De los pacientes con terapia *de novo*, respondieron 3 de los 6 pacientes con este tipo de tratamiento. Todos los pacientes con esquemas efectivos presentaron bajo riesgo de mortalidad; teniendo todos ellos factores de riesgo para MDR/MRSA. La cobertura en los pacientes con tratamientos efectivos se consideraría adecuada para gramnegativos, si bien no se complementó con cobertura para grampositivos^{15,16}. No obstante, dada la incidencia de patógenos gramnegativos y grampositivos que tenía el servicio de acuerdo a un estudio microbiológico reciente¹³, se podría explicar la decisión de no brindar cobertura

para este patógeno en pacientes de bajo riesgo de mortalidad a pesar de presentar factores de riesgo^{13,56}. En cuanto a los pacientes con respuesta inefectiva, 1 de los 3 pacientes presentaba alto riesgo de mortalidad y presentaba riesgo para MRSA, por lo que ameritaba una cobertura total, tanto para MRSA como para gramnegativos, que fue lo que recibió (IMP-VCM), aunque las guías recomiendan doble cobertura antipseudomónica^{15,16}; con los otros 2 recibiendo antibióticos con cobertura para gramnegativos con PP/TZ (1 como monoterapia y otro combinado con AMK).

Por otra parte, 16 pacientes recibieron un tratamiento previo establecido por otro servicio, siendo modificado en la UCI al ingreso o durante su estancia en el servicio, y de los cuales 11 tratamientos fueron efectivos y 5 no efectivos (68.75% de efectividad), con un valor de p de 0.026 lo que indica que hubo variación significativa de los CPIS score, y por ende, se puede asegurar que el tratamiento empírico en los pacientes fue efectivo. Esto estaría explicado por el hecho de que, al tener antecedentes de tratamiento antibiótico intrahospitalario conocido, a los pacientes ya se les habían identificado los factores de riesgo, razón por la cual se instauraron tratamientos con antibióticos de espectro más amplio, que coberturen cepas MDR/MRSA^{15,16}. Es por esta misma razón que la mayoría de los esquemas efectivos presentaron cobertura con antibióticos de amplio espectro para grampositivos y gramnegativos (11 pacientes), y solo 3 pacientes recibieron monoterapia con carbapenems (MRP, IMP), de los cuales 1 fue de alto riesgo de mortalidad y otro sin criterios MRSA.

De las 5 terapias inefectivas, 2 fueron administradas a pacientes con NAV LO y 3 a pacientes con NIH EO, todos con factores de riesgo MDR y MRSA; además que los pacientes con NIH tenían alto riesgo de mortalidad, por lo que era necesario instaurar el esquema terapéutico con cobertura de amplio espectro a todo el grupo^{15,16}, lo que solo se aplicó en 3 pacientes, mientras que al resto solo se le administró cobertura para gramnegativos.

En relación a estos últimos resultados, se evidencia que es necesario aplicar una evaluación más minuciosa de los factores de riesgo presentes en los pacientes al momento de establecer la terapia antibiótica empírica para, de esta manera, asegurar que el tratamiento empírico cubra las necesidades reales del paciente.

6. CONCLUSIONES

- La terapia antibiótica empírica fue efectiva en 63.64% en los pacientes. La efectividad de pacientes con NIH fue 58.33%, mientras que la efectividad de los pacientes con NAV fue 70.00%.
- Las clases de antibióticos más utilizadas en la terapia antibiótica empírica fueron: carbapenems con 18 esquemas (MRP e IMP con 9 ambos), ureidopenicilinas con PP/TZ en 4 esquemas. Para cobertura de grampositivos complicados, se utilizaron con mayor frecuencia los glicopéptidos, con la VCM en 8 esquemas.
- La terapia empírica *de novo* fue efectiva en 50% de los pacientes que la recibieron.
- La terapia empírica de rotación fue efectiva en 68.75% de los pacientes que la recibieron.
- Los esquemas más efectivos fueron MRP-VCM e IMP en el 100% de pacientes que los recibieron, seguidos por MRP (75%).

7. RECOMENDACIONES

- Considerar criterios y factores de riesgo indicados en guías clínicas, en los casos que amerite para evaluar la situación del paciente al momento de iniciar terapia antibiótica empírica, ya que muchos pacientes requerían terapia empírica de amplio espectro, pero no siempre se administró.
- Realizar estudios microbiológicos más profundos con el fin de conocer la incidencia exacta de bacterias patógenas en la UCIG del Hospital Nacional PNP, pues durante el estudio se observaron cepas MDR en casi todos los cultivos obtenidos. Asimismo, para conocer los microorganismos presentes en el servicio y sus perfiles de resistencia, con el fin de evaluar posibles esquemas empíricos adecuados.
- Incorporar al farmacéutico para realizar labor clínica en UCI: se requiere la presencia de un farmacéutico clínico en el piso de UCI, a modo de complementar la labor del equipo de trabajo mediante el SFT, con énfasis en el uso racional de antibióticos, manejo de medicamentos complejos (esquemas antibióticos de administración compleja, vasopresores e inotrópicos, ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal), manejo de RAM's, optimización de terapia en el paciente crítico, entre otros.
- Ampliar el estudio de uso de antibióticos para neumonía en la UCIG del Hospital Luis N. Saénz, de modo que se pueda establecer la relación entre terapia empírica y diversos factores de riesgo (comorbilidades, estancia hospitalaria), impacto de la intervención farmacéutica en el establecimiento de estas; reacciones adversas, etc.)

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luna C, Monteverde A, Rodriguez A, Apezteguia C, Zabert G, Ilutovich S, et al. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. Arch Bronconeumol. 2005; 41(8):439-456
2. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2013; 19 (3): 216-228.
3. Luna C, Blancazo D, Niederman M, Matarucco W, Baredes C, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. Crit Care Med. 2003; 31 (3): 676-82.
4. Bor C, Demirag K, Okcu O, Cankayali I, Uyar M. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with intensive antibiotic usage. Pak J Med Sci. 2015; 31 (6). 1441-1446
5. Alvarez Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. Intensive Care Med. 1996; 22(5): 387-94.
6. Dahal S, Rijal BP, Yogi KN, Sherchand JB, Parajuli K, Parajuli N. Inadequate Empirical Antibiotic Therapy in Hospital Acquired Pneumonia. J Nepal Med Assoc 2015; 53(200): 240-243
7. Aarts M, Hancock J, Heyland D, McLeod R, Marshall J, et al. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med 2008; 36 (1): 108-117.
8. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan J, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. Critical Care 2006. Critical Care 2006; 10(3): R78.
9. Barreda de la Cruz M, Alcazar Zuzunaga P, Acosta Nuñez M, Rodrigo Linares N, Tapia Perez R, Torres Angles J, et al. Neumonía asociada a la ventilacion mecánica: Factores de riesgo en la UCI del Hospital Nacional

- Carlos Seguin Escobedo Essalud Arequipa 2006. [citado 8 Oct 2014]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/biblioteca_central/pdfs/neum_asoc_ventil_mecanica.pdf.
10. Zaidi M, Sifuentes-Osornio J, Rolón A, Vazquez G, Rosado R, Sanchez J. Inadequate therapy and antibiotic resistance. Risk factors for mortality in the intensive care unit. *Archives of Medical Research*. 2002; 33(3): 290-294.
 11. Fekih M, Ayed S, Ben Sil H, Gharbi R, Marghli S, Elatrous. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: Comparison of 7 and 10 days. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2009; 28(1):16-23.
 12. Zevallos L. Eficacia de la antibioticoterapia empírica en pacientes con neumonía comunitaria: Servicio de Emergencia del HCPNP [Tesis de especialidad]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina Humana. 2004. [citado 10 de octubre de 2018]. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/1834/Zevallos_chl.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 13. Policía Nacional del Perú. Estudio microbiológico en el servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos del HN PNP LNS del mes de Julio 2017. Informe # 50-2017.DIRSAN.PNP/HN.LNS.OFISIG.UNIESA.AIIH.
 14. Leon-Chahua C, Oscanoa-Espinoza T, Chavez-Gutierrez C, Chavez Gutierrez J. Características epidemiológicas de la neumonía intrahospitalaria en un servicio de medicina interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de Lima, Perú. *Horiz. Med.* [Internet]. 2016 [citado 2018 Ago 27]. 16(3): 43-49. Disponible en: <http://www.horizontemedicina.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/469>
 15. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(5): e61-111.

16. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. *ERJ Open Res.* 2018; 4: 00028-2018.
17. Quispe Z. Indicadores epidemiológicos de referencia de infecciones intrahospitalarias - infecciones asociadas a la atención de la salud, Perú- 2016.; *SE 13 – 2017*; 26 (13): 401 – 404
18. Cabanillas E. Factores de riesgo asociados a neumonía intrahospitalaria en pacientes del servicio de medicina del hospital Victor Lazarte Echegaray. Facultad de Medicina – UNT. Trujillo. 2009. [citado 10 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/522>
19. Felix M. Prevalencia de neumonía nosocomial en paciente con ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Ayacucho – 2016. Facultad de Medicina – UNMSM. Tesis para optar título de especialista. Lima. 2016. [citado 09 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/5837>
20. Weir I, Silvestri L, Van Saene H. Etiology and pathophysiology of hospital-acquired pneumonia. En: Siempos I editor. *Hospital-acquired Pneumonia*. London: Future Medicine; 2013. p. 19-32.
21. Rello J, Borgatta B. Pathophysiology of pneumonia. En: Webb A, editor. *Oxford Textbook of Critical Care*. 2nd Edition. New York: Oxford; 2016. p. 531-533
22. Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008; 19(1): 19–53
23. Kieninger A, Lipsett P. Hospital-Acquired Pneumonia: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Surg Clin N Am.* 2009. 89: 439–461
24. Lynch JP. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology and treatment. *Chest.* 2001; 119 (suppl 2): 373S-84S
25. Liu F, Wen Z, Wei J, et al. Epidemiology, microbiology and treatment implications in adult patients hospitalized with pneumonia in different regions of China: a retrospective study. *J Thorac Dis.* 2017; 9(10):3875-3887.

26. Kalanuria A, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Critical Care*. 2014; 18: 208.
27. Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005; 50(7):742–765.
28. Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Management and prevention of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens. *Expert Rev Respir Med*. 2012; 6:533–55.
29. Zilberberg MD, Chen J, Mody SH, Ramsey AM, Shorr AF. Imipenem resistance of *Pseudomonas* in pneumonia: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*. 2010; 10:45.
30. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr*. 2016; 4(2): 1-24.
31. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era?, *Arch Med Res*. 2005; 36(6): 697-705.
32. Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Crit Care Clin*. 2011; 27(1): 163–205.
33. Kapoor G., Saigal S., Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2017; 33(3): 300–305.
34. Connell, S.R., Tracz, D.M., Nierhaus, K.H., Taylor, D.E., 2003. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. *Antimicrob. Agents Chemother*. 47, 3675–3681
35. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(3): 268–281.
36. Basak S, Singh P. & Rajurkar, M. Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria: A Study. *J Pathog*. 2016; 2016: 4065603.
37. Torres C, Cercenado E. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(8): 541–553.
38. Valle E, Paclibare P, Cabrera E, Rivera W. Molecular and phenotypic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates

- from a tertiary hospital in the Philippines. *Tropical Medicine and Health* (2016) 44: 3.
39. Blot S, Koulenti D, Dimopoulos G, et al. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients. *Crit Care Med*. 2014; 42(3): 601–609.
 40. Dananché C, Vanhems P, Machut A, et al; for the HealthcareAssociated Infections (HAIs) Surveillance Network of ICUs (Réseau REA-Raisin): Trends of Incidence and Risk Factors of VentilatorAssociated Pneumonia in Elderly Patients Admitted to French ICUs Between 2007 and 2014. *Crit Care Med*. 2018; 46: 869–877
 41. Fortaleza Carlos Magno Castelo Branco, Abati Paulo Afonso Martins, Batista Márcia Regina, Dias Adriano. Risk factors for Hospital-Acquired Pneumonia in nonventilated adults. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2009. [citado 26 de noviembre de 2018] ; 13(4): 284-288
 42. Ali HS, Khan FY, George S, et al. Epidemiology and outcome of ventilator-associated pneumonia in a heterogeneous ICU population in Qatar. *Biomed Res Int* 2016; 2016:8231787.
 43. Gadani H, Vyas A, Kar AK. A study of ventilator-associated pneumonia: Incidence, outcome, risk factors and measures to be taken for prevention. *Indian J Anaesth*. 2010; 54(6): 535–40.
 44. Sharpe J. P., Magnotti L. J., Weinberg J. A., et al. Gender disparity in ventilator-associated pneumonia following trauma: identifying risk factors for mortality. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014; 77(1):161–165.
 45. Gianakis A, McNett M, Belle J, Moran C, Grimm D. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: among trauma patients with and without brain injury. *J Trauma Nurs*. 2015; 22(3): 125–31.
 46. Buczko W. Ventilator-associated pneumonia among elderly Medicare beneficiaries in long-term care hospitals. *Health care financing review*. 2009; 31(1): 1-10.
 47. Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, Van Driel ML, Seoane L. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art. No.: CD004267.

48. Craig W. Optimizing Aminoglycoside Use. *Crit Care Clin.* 2011; 27(1): 107–121.
49. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination Therapy for Treatment of Infections with Gram-Negative Bacteria. *Clinical Microbiology Reviews.* 2012; 25(3): 450-470.
50. Pletz M, Burkhardt, Welte T. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia: Linezolid or vancomycin? Comparison of pharmacology and clinical efficacy. *Eur J Med Res.* 2010; 15(12): 507-513
51. Dryden M. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics In clinical treatment. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Suppl 4): iv7–iv15
52. Prats M. Linezolid: estudio de utilización, farmacocinética, efectividad y seguridad. Tesis doctoral. Madrid: Universidad complutense de Madrid; 2017. [citado 15 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/43960/>
53. Parks NA, Magnotti LJ, Weinberg JA, et al. Use of the clinical pulmonary infection score to guide therapy for ventilator-associated pneumonia risks antibiotic overexposure in patients with trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73(1): 52–58
54. Mejía C, Zurita J, Guzman-Blanco M. Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. *Braz J Infect Dis.* 2010 Dec; 14 (Suppl 2): S79-86.
55. Guzmán-Blanco M, Mejía C, Isturiz R, et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34(4): 304-8.
56. Kumar ST, Yassin A, Bhowmick T, Dixit D. Recommendations From the 2016 Guidelines for the Management of Adults With Hospital-Acquired or Ventilator-Associated Pneumonia. *P T.* 2017; 42(12): 767–772.
57. O'Donnell N, Rhodes NJ, Lopez J, Jett R, Scheetz MH. Carbapenems versus alternative β -lactams for the treatment of nosocomial pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 52(4): 451-458 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.04.011

58. Pilmis B, Vincent J, Tabah A, Zahar JR, Brun-Buisson C. Piperacillin–tazobactam as alternative to carbapenems for ICU patients. *Ann. Intensive Care*. 2017; 7:113
59. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr. Issues Mol. Biol*. 2015. 17: 11-21.
60. Takada H, Hifumi T, Nishimoto N, Kanemura T, Yoshioka H, Okada I, Kiri N, Inoue J, Koido T. Linezolid versus vancomycin for nosocomial pneumonia due to methicillin-resistance *S. aureus* in the elderly: a retrospective cohort analyses effectiveness of linezolid in the elderly. *Am J Emerg Med*. 2017; 35: 245–248.
61. Diaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2010; 34(5): 318–324.
62. Gursel G, Aydogdu M, Ozyilmaz E, Ozis TN. 2008. Risk factors for treatment failure in patients with ventilator-associated pneumonia receiving appropriate antibiotic therapy. *J. Crit. Care*. 2008; 23(1):34-40.
63. Shah S, Barton G, Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *Journal of the Intensive Care Society* 2015; 16(2): 147–153.
64. Vázquez M, Fagiolino P, Maldonado C, Ibarra M, Boronat A. Impact of severe sepsis or septic shock on drug response. En: Fernández R, editor. *Severe sepsis and septic shock. Understanding a serious killer*. Rijeka, Croatia: Intech Open Access; 2012. p. 187-200.
65. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, et al. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2015; 35:2–11.
66. Freitas Fernanda Moreira de, Zamoner Welder, Garms Durval Sampaio de Souza, Oliveira Mariele Gobo de, Balbi André Luis, Ponce Daniela. The use of antimicrobials in septic patients with acute kidney injury. *J. Bras. Nefrol*. [Internet]. 2017 Sep [cited 2018 Aug 21]; 39(3): 323-328. Disponible en:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002017000300323&lng=en.

67. Blot S, Lipman J, Roberts DM, Roberts JA. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary?. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 79(1): 77-84.
68. Bellomo R., Kellum J. A., Ronco C., et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2017; 43(6): 816–828.
69. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Rüden H, Vonberg R, Welte R. Early- and Late-Onset Pneumonia: Is This Still a Useful Classification?. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(7): 2714–2718.
70. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care*. 2013; 58(7): 1220–1225.
71. Khan R, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Rishu AH, Balkhy H, El-Saed A, Arabi YM. The impact of onset time on the isolated pathogens and outcomes in ventilator associated pneumonia. *J Infect Public Health*. 2016; 9(2): 161-71
72. Servicio farmacia clínica. Manual de Normas y Procedimientos – Procedimiento de seguimiento farmacoterapéutico: Ficha de anamnesis farmacológica. 2016
73. Callata K, Dulanto J. Impacto clínico de la intervención farmacéutica en la farmacoterapia de los pacientes hospitalizados en la División de Medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú 'Luis N. Sáenz', en el año 2014. Lima: UNMSM Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2014. 60 p.

ANEXOS

Anexo 1:

Ficha de recolección de datos generales del paciente al ingreso

Edad:..... Género:.....

Historia clínica:

Cama:

Estado general al ingreso:

Hospitalización previa: SI NO

Frecuencia respiratoria:

Temperatura:

Leucocitos:

Radiografía:

PaO₂/FiO₂:

Signos vitales:

Antecedentes: Alcoholismo () Tabaco () Drogas ()

Antecedentes patológicos o comorbilidades:

Respiratorio:

Cardiovascular:

Digestivo:

Renal:

Dérmico:

Neurológico:

Metabólico:

Hepático:

Alergia/RAM:

Otros:

Terapia antibiótica previa: Si: ... - No: ...

Especificar:

Diagnóstico (s) de ingreso:

Fuente: Zevallos L. Eficacia de la antibioticoterapia empírica en pacientes con neumonía comunitaria: servicio de Emergencia del HCPNP. Formato utilizado para obtener los datos generales del paciente al ingreso al servicio¹².

Anexo 2^{72,73}:

Ficha de anamnesis farmacológica del servicio de Farmacia Clínica del Hospital Nacional Luis N. Sáenz

HOSPITAL CENTRAL

SERVICIO DE FARMACIA CLINICA
FICHA DE ANAMESIS FARMACOLOGICA (PRM)

DEPARTAMENTO DE FARMACIA

FICHA Nº		FECHA		REFERENCIA	
PACIENTE:					
SERVICIO :	CAMA:	EDAD :	RAZA :	H.C. :	
F. INGRESO :	F. EVENTO:	PESO :	TALLA :	T.P.S. :	
1.- RESUMEN DE HISTORIA CLINICA:		T.E	C:	I:	
SIGNO DE SINTOMAS.....					
.....					
ANTEC. PATOL			FACTORES PREDISPONENTES		
.....				
HABITOS NOCIVOS:		TABACO:	CAFE	TE	ALCOHOL OTRO
EXAMEN FISICO					
.....					
FUNCIONES VITALES :		F.C	FR	PA	Tº
IMPRESION DIAGNOSTICA					
ANAMNESIS FARMACOLOGICA					
PRESCRITOS ()		AUTOMEDICADOS ()		60 días previos al evento	
MED	D	F/I	F/S	F/R	
ALERGIAS:					
MOTIVO DE APERTURA DE HOJA :					
PRM :					
.....					
2.- MONITOREO DE PRM EN SALA :					
FARMACORETARIA					
LABORATORIO		MANEJO DE PRM			
DATOS DEL INVESTIGADOR					

Fuente: Servicio de Farmacia Clínica HN PNP LNS Manual de normas y procedimientos 2016 – Procedimiento: Seguimiento farmacoterapéutico: Formato validado para el seguimiento farmacoterapéutico y resolución de PRMs de pacientes hospitalizados del servicio de Farmacia Clínica del hospital PNP LNS⁷²; Callata K, Dulanto J. Impacto clínico de la intervención farmacéutica en la farmacoterapia de los pacientes hospitalizados en la división de Medicina del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz⁷³.

Anexo 3:**CPIS Score: Escala de valoración clínica de la infección pulmonar**

Cama:

Historia Clínica:

Diagnóstico:

Fecha:

No. día de Hospitalización:

Parámetros	0	1	2	Puntaje obtenido
Temperatura (°C)	36.5-38.4	38.5-38.9	≥ 39 o ≤ 36	
Leucocitos ($\times 10^3$)	4-11	< 4 o > 11		
Secreción traqueal	No secreción traqueal, poca. + 1: purulenta	Secreción moderada. + 1: purulenta	Secreción abundante. +1: purulenta	
PaO ₂ /FiO ₂	>240 o presencia de ARDS		≤ 240 y ausencia de ARDS	
Radiografía tórax	Sin infiltrados	Infiltrado irregular o difuso	Infiltrado localizado	
Puntaje total				

Fuente: Luna C, Blancazo D, Niederman M, Matarucco W, Baredes C, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. Formato utilizado para facilitar el diagnóstico de NAV, pero algunos autores sugieren que su uso se puede extender para evaluar el progreso clínico del paciente con la terapia antibiótica³.

Anexo 4:**Diagnósticos de los pacientes incluidos en el estudio**

Paciente	Dx
1	Sepsis pp abdominal, IRA, PO
2	ITU, multioperada, PO, IRA, efusión pleural, FRA en remisión
3	IRA II, PO, THE, cuadriparesia, hipoalbuminemia
4	Sepsis pp abdominal, IRA, PO quistectomia, peritonitis
5	Sepsis pp respiratorio/dérmico, IRA I, PO, FRA, anemia
6	Sepsis pp respiratorio, IRA I, ERC HD
7	IRA II, SDRA, shock séptico, d/c NIH, multioperado
8	IRA II NIH d/c Efusión pleural, anemia moderada, úlcera sacra, PO craniectomia
9	IRA I, Síndrome post PCR, anemia moderada, hipoalbuminemia
10	Shock cardiogénico, IRA IV, DM2, HTA, TVM, UPP, obesidad
11	IRA I, ITU, DM2, Shock séptico pp respiratorio/urinario
12	NIH, ITU, tiña corporis, fibrosis
13	Shock séptico pp respiratorio, IRA I NIH
14	Shock séptico, IRA I VM, SDRA, ITU
15	Sepsis pp respirat, SDMO, IRA I VM, ERC, falla hepática
16	ACV isquémico, FARVC, HTA, sepsis pp respirat, ERC, ITU, d/c DM
17	Craniotomía, portador TET, anemia
18	IRA I VM d/c cong pulm o NIH, ICC, ERC, DM, encefalopatía
19	IRA I NIH, Cong pulm, TEP, sepsis pp respirat, ICC, PO
20	Shock séptico pp resp, IRA II VM SDRA, NIH, ac resp, FRA no oligúrica, hipoalbuminemia
21	IRA I VM, shock séptico pp respiratorio, NIH, congestión pulmonar, d/c ICC
22	PO craniectomía, HTA no controlada, NIH

Abreviaciones: THE: trastorno hidroelectrolítico; PO: post-operado; IRA: insuficiencia respiratoria aguda (I-IV); FRA: falla renal aguda; ERC: enfermedad renal crónica; HD: hemodiálisis; PCR: paro cardiorrespiratorio; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; TVM: traumatismo vertebromedular; UPP: úlcera por presión; ITU: infección del tracto urinario; RM: retardo mental; VM: ventilación mecánica; TET: tubo endotraqueal; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo; pp: punto de partida

Anexo 5:**Comorbilidades principales en los pacientes del estudio**

Pte	CDV	MET	REN	RESP	OTROS
1	HTA, BRIHH	DM2			
2					Glaucoma
3				Fibrosis pulmonar	
4				Asma	
5					
6			ERC		
7					
8	HTA				
9	HTA			Fibrosis pulmonar	Hernia umbilical
10	HTA	DM2			AR, gota
11		DM2			
12	HTA			Asma, Fibrosis pulmonar	Hernia inguinal, polipo vesical
13					Retraso mental, Epilepsia
14					LNH
15	HTA, ICC	DM2	ERC		
16	HTA				
17	HTA, FA				
18		DM2	ERC		
19	HTA				Ca próstata
20		DM2			
21	HTA	DM2			
22	HTA, ICC	DM2	ERC		

HTA: hipertensión arterial; BRIHH: bloqueo de rama izquierda de haz de his; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, FA: fibrilación auricular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; AR: artritis reumatoide; RM: retraso mental; LNH: linfoma no hodgkin; Ca próstata: Cáncer de próstata

Anexo 6:**Distribución por género y edad de los pacientes incluidos en el estudio**

Paciente	Género	Edad
1	M	74
2	F	71
3	M	77
4	F	67
5	M	85
6	M	93
7	M	48
8	F	77
9	F	89
10	M	56
11	M	47
12	F	93
13	F	27
14	F	55
15	F	75
16	M	67
17	M	83
18	M	66
19	M	73
20	M	68
21	F	60
22	M	40

M: masculino; F: femenino

Anexo 7:**Factores de riesgo presentes en pacientes del estudio**

Pte	Tipo	ESQ	MDR			MRSA	MORT	
			90días	5días	SDRA	90días	Shock	VM
1	NAV	Doble	Si	Si	No	Si	No	No
2	NAV	Doble	Si	Si	No	Si	No	No
3	NAV	Doble	Si	Si	No	Si	No	No
4	NAV	Doble	Si	Si	No	Si	No	No
5	NAV	Doble	Si	Si	No	Si	No	No
6	NIH	Mono	Si	Si	No	Si	No	Si
7	NIH	Doble	Si	No	Si	Si	Si	Si
8	NIH	Doble	Si	Si	No	Si	No	No
9	NIH	Mono	No	Si	No	No	No	No
10	NIH	Mono	Si	Si	No	Si	No	No
11	NAV	Doble	Si	No	No	Si	Si	Si
12	NIH	Mono	Si	Si	No	Si	No	No
13	NIH	Doble	Si	Si	No	Si	Si	No
14	NAV	Doble	Si	Si	Si	Si	Si	Si
15	NIH	Doble	Si	Si	No	Si	No	Si
16	NIH	Mono	Si	Si	No	Si	No	No
17	NIH	Mono	Si	Si	No	Si	No	No
18	NAV	Doble	Si	Si	No	Si	No	No
19	NIH	Doble	Si	Si	No	Si	No	No
20	NAV	Triple	Si	Si	Si	Si	Si	Si
21	NIH	Doble	Si	Si	No	Si	Si	Si
22	NAV	Mono	Si	Si	No	Si	No	No

MDR: factores de riesgo para patógenos multidrogaresistentes; MRSA: factores de riesgo para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, MORT: factores de riesgo para mortalidad; 90días: haber recibido tratamiento antibiótico intravenoso al menos dentro de los 90 días anteriores; 5días: estar hospitalizado al menos durante 5 días; SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo; Shock: paciente en estado de shock séptico al momento del diagnóstico y establecimiento de la terapia; VM: paciente en ventilación mecánica debido a la neumonía